

DES

N° 44

PSEUDO-TUBERCULOSES

MICROBIENNES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de médecine de Montpellier

LE 27 JUILLET 1893

PAR

Antonin PLANCARD

Né à Carcassonne (Aude)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI

(HAMELIN FRÈRES)

—
1893

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET..... DOYEN
CARRIEU ASSESSEUR

PROFESSEURS

Médecine légale et toxicologie	MM. JAUMES.
Clinique chirurgicale.....	DUBRUEIL (*).
Hygiène.....	BERTIN-SANS.
Clinique médicale.....	GRASSET.
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT.
Clinique obstétricale et gynécologie	GRYNFELTT.
Anatomie pathologique et histologie.....	KIENER (*).
Thérapeutique et matière médicale.....	HAMELIN (*).
Anatomie	PAULET (O. * * *).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET.
Physique médicale.....	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicale	GRANEL.
Opérations et appareils.....	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.....	TRUC.
Chimie médicale et pharmacie.....	VILLE.
Physiologie.....	N....
Id. HEDON (Ch. du c.)	
Pathologie interne	N....
Id. RAUZIER (Ch. du c.)	

Doyen honoraire : M. BENOIT (O. * * *).
Profess. honor. : M. DUPRE (O. * C. *).

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique annexe des maladies des enfants.	MM. BAUMEL, agrégé.
Accouchements	GERBAUD, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées.....	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards.	SARDA, agrégé.
Pathologie externe.....	ESTOR, agrégé.
Histologie.....	DUCAMP, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. SERRE	MM. SARDA	MM. RAUZIER
BAUMEL	ESTOR	LAPEYRE
GERBAUD	HEDON	MOITESSIER
GILIS	LECERCLE	
BROUSSE	DUCAMP	

MM. H. GOT, *secrétaire*.
F.-J. BLAISE, *secrétaire honoraire*.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. CARRIEU, <i>président</i> .	MM. SARDA, agrégé.
GRASSET, professeur.	DUCAMP, agrégé.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

AUX MIENS

A. PLANCARD.

PRÉFACE

Au cours de bactériologie professé à la Faculté de Montpellier, pendant le semestre d'hiver de la présente année scolaire, par M. le professeur agrégé Ducamp, nous avons eu l'occasion d'entendre parler des pseudo-tuberculoses. L'intérêt que présentait cette question nous détermina à en faire le sujet de notre thèse. Mais toutes les pseudo-tuberculoses n'étant pas de même nature, il fallait faire un choix et notre choix porta sur les *Pseudo-tuberculoses microbiennes*.

Nous n'apportons dans cette question ni expériences nouvelles, ni idées originales ; mais il nous a paru rationnel de synthétiser les faits épars et de dégager simplement par un examen de ces faits *l'état actuel de la question*.

La première partie de notre travail, qui est l'exposé historique, ne nous a demandé que de la patience. La seconde partie, réservée à la discussion générale, a été plus ardue.

Si nous sommes arrivé à bonne fin, nous l'aurons dû aux bons conseils de M. le professeur agrégé Ducamp — conseils

d'un ami, disait-il ; d'un maître, pensons-nous, — et nous tenons à l'en remercier sincèrement.

M. le professeur Carrieu nous fait l'honneur de bien vouloir présider à la soutenance de notre thèse ; nous lui exprimons respectueusement ici notre gratitude extrême.

DES

PSEUDO-TUBERCULOSES

MICROBIENNES

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION. — DES PSEUDO-TUBERCULOSES EN GÉNÉRAL

L'histoire de la tuberculose traverse depuis une dizaine d'années une phase assez curieuse. Quelques faits nouveaux — cliniques, anatomo-pathologiques et bactériologiques — ont surgi, qui ne paraissent pas devoir apporter un surcroît de lumières dans la question. C'est de ces faits que nous voulons parler.

Nous n'avons nullement l'intention de faire ici l'histoire de la tuberculose. On trouvera cet historique dans les traités classiques de pathologie, dans les monographies ; on le trouvera également, résumé, mais mettant en lumière les points principaux, dans les revues et journaux. Il nous est donc inutile de recommencer ce que d'autres ont magistralement écrit.

Mais il nous faut, pour l'intelligence du sujet, énumérer rapidement quelques recherches étiologiques ou anatomo-patho-

logiques, dont le but était de mettre en évidence l'agent et la lésion spécifiques de la maladie.

Lébert, qui avait décrit la cellule cancéreuse, décrivit aussi le corpuscule tuberculeux. Mais l'idée de Lébert ne prévalut point. Virchow décrivit le tubercule, lui assigna un rôle pathognomonique dans la maladie qu'il appela « Tuberculose ». Mais le tubercule devait bientôt déchoir de son rôle de lésion spécifique. Déjà, et à l'occasion de la discussion qui eut lieu à l'Académie de médecine à propos des faits avancés par Villemain, il avait été fait mention de lésions tuberculiformes causées par des injections de mercure (Cruveilhier), de graisse (Behier), d'essence de thérébentine et de poudre d'euphorbe (Cornil et Trasbot), de graines volumineuses (Damaschino), etc... On connaissait même des cas de strongylose chez le chien et le mouton.

On pouvait, il est vrai, dire à cette époque qu'il était difficile de différencier ces lésions tuberculiformes d'avec le tubercule vrai dont la description laissait à désirer. Ces raisons ne furent plus acceptables après que les travaux de Köster, confirmés par Kiener, eurent définitivement fixé le groupement cellulaire constitutif du follicule tuberculeux.

Cela n'empêcha pas, d'ailleurs, H. Martin de reproduire en 1880 le tubercule type par l'injection de poudres inertes. Donc, dès ce moment, le tubercule perdait sa spécificité en tant que lésion anatomique.

D'autres faits, dont nous parlerons, contribuèrent encore à le détrôner de son rang.

Le tubercule déchu, il fallait trouver autre chose.

L'inoculabilité de la tuberculose, annoncée par Villemain, repoussée par une Académie récalcitrante, s'imposa peu à peu à l'esprit des expérimentateurs, et, sous l'empire de cette idée, sous l'empire des découvertes pasteurienues, chacun se prit à rechercher l'agent pathogène, « le microbe » de la maladie.

Ici nous devons une mention au *Monas tuberculosum* de Klebs, au coccus de Toussaint dont nous parlerons plus loin. Mais aucun de ces travaux n'entraîna la conviction.

Le 24 mai 1882, date mémorable, Robert Koch annonça que, dans les crachats des phtisiques et dans les lésions tuberculeuses, il avait isolé un bacille, qu'il avait cultivé et avec lequel il avait reproduit la maladie.

De toutes parts, de nouveaux travaux vinrent confirmer cette découverte, qui, dès l'origine, eut la rare bonne fortune d'être accueillie avec une égale faveur et par les cliniciens et par les anatomo-pathologistes. Et cette faveur s'expliquait très bien par la clarté nouvelle que cette découverte apportait dans une question si longtemps controversée. En vérité, dans l'expérimentation, tubercule et bacille de Koch n'étaient pas synonymes ; mais, en clinique, tuberculose et bacille devenaient fonction l'une de l'autre.

Le bacille pénétrait l'organisme, y déterminait la maladie et ses lésions : Quoi de plus simple ! Sans doute, bien des inconnues restaient à dégager ; mais on tenait la clef du problème, et une grande quiétude suivit.

Mais cette quiétude fut sérieusement troublée, le jour où il fut permis de soupçonner que le bacille de Koch n'avait peut-être pas le monopole de la tuberculose. Et c'est précisément à la confirmation de ce fait que tendent les observations dont nous allons parler. Toutes ces observations se rattachent à des cas de pseudo-tuberculoses. (Qu'on nous permette actuellement cette dénomination ; nous nous expliquerons plus loin sur sa valeur.)

Avant d'aller plus loin, donnons la classification de ces pseudo-tuberculoses (1) :

(1) *Traité de médecine* de Charcot et Bouchard, t. I. Article de Roger sur les *Pseudo-tuberculoses*.

1° Pseudo-tuberculoses par substances inanimées (mercure, poussières, poudres de cantharides, de lycopode, poivre de Cayenne, etc.);

2° Pseudo-tuberculoses par parasites élevés (zooparasites, tels que l'*Ollanus tricuspidis*, les strongles, les œufs de distome);

3° Pseudo-tuberculoses mycosiques non microbiennes (*Cladotrixaspergillus*, etc.);

4° Pseudo-tuberculoses microbiennes (zooglées, bacilles, microcoques).

En 1883, Malassez et Vignal signalent un cas de pseudo-tuberculose qu'ils appellent « Tuberculose zoogléique ». Si nous en parlons ici, c'est qu'elle est la première en date parmi les pseudo-tuberculoses microbiennes. Mais, comme cette classe de pseudo-tuberculoses est exclusivement l'objet de notre étude, nous n'en parlerons pas ici plus longtemps. Nous nous contenterons de résumer dans ce chapitre les faits afférents aux trois autres classes de pseudo-tuberculoses.

Dans la première classe, nous trouvons, en outre du tubercule de H. Martin, un fait signalé par Cornil et Toupet (1). Ces auteurs montrèrent qu'un tubercule cutané s'était développé autour de petits fragments d'écaille d'huître.

Dans la deuxième classe, nous trouvons parmi les principales pseudo-tuberculoses par parasites élevés: celle du chat, produite par l'*Ollanus tricuspidis* (Leuckart); celle du mouton, due au *Pseudalius ovis pulmonalis* (Koch); celle du veau, qui relève du *Strongylus rufescens*. La pseudo-tuberculose vermineuse du chien, produite par le *Strongylus vasorum*, a été bien étudiée par M. Laulanié (2). MM. Megnin et Remy (3)

(1) Cornil et Toupet, Congrès de la Tuberculose, 1888.

(2) Laulanié, *Sur quelques affections parasitaires du poumon* (*Archives de physiologie*, 1884).

(3) Megnin et Remy, *Tuberculose vermineuse du lièvre* (*Société de biologie*, 9 juillet 1887.)

ont vu chez le lièvre des tubercules contenant des œufs ou embryons de *strongylus commutatus*. Miura (1) a trouvé dans l'épiploon d'un homme des tubercules fibreux produits par des œufs de distome. Enfin, W. Ebstein et A. Nicolaïer (2) ont observé dans le rein du chien et le poumon du chat des granulations contenant à leur centre un ver enroulé en spirale.

Dans la troisième classe sont rangés les cas de pseudo-tuberculoses relevant de parasites non microbiens. C'est d'abord Nocard qui démontre que la maladie appelée farcin du bœuf est due à un parasite voisin des *cladothrix*.

C'est Eppinger (3) qui, dans un abcès de la substance blanche de l'hémisphère cérébral droit d'un homme mort d'hémiplégie, trouve un *cladothrix* qu'il appelle *astéroïdes* à cause de son aspect étoilé. Ce *cladothrix* a été isolé, cultivé, et, inoculé aux animaux, il a reproduit la maladie. Enfin, diverses variétés d'*aspergillus* et particulièrement les *aspergillus glaucus* et *fumigatus* peuvent produire des granulations avec cellules géantes au centre desquelles se retrouve le parasite. Ces faits, bien étudiés expérimentalement par Kaufmann et par Lichteim ont fait l'objet de deux notes très intéressantes, l'une de MM. Dieulafoy, Chantemesse et Widal (4), l'autre de Potain. (5). Cette *aspergilliose* a été observée chez le pigeon et chez l'homme. Cette double contagion s'explique par ce fait que l'*aspergillus* se trouve sur les graines que les ga-

(1) Miura, *Fibröse Tuberkel bedingt durch Parasiteneier* (Archiv. f. Path. an. und Phys., 1889).

(2) Ebstein und Nicolaïer, *Beiträge zur Lehre von der Zooparasitären Tuberculose* (Archiv. f. Path. an. und Phys., 1889).

(3) Eppinger, *Ueber eine neue pathogene Cladothrix* (Wien klin. Wochensch., n° 17, 1890).

(4) Dieulafoy, Chantemesse et Widal, *Une pseudo-tuberculose mycosique* (Congrès international de Berlin, in Gazette des hôpitaux, 5 août 1890).

(5) Potain, *Un cas de tuberculose aspergillaire*. (Union médicale, 26 mars 1891).

veurs s'introduisent dans la bouche pour nourrir les pigeons.

Dans tous les cas qui précèdent, la recherche du bacille de Koch a été infructueuse.

Cette rapide énumération était nécessaire pour montrer que l'on avait réuni, sous le nom de *pseudo-tuberculoses*, toute une série de faits assez disparates, n'ayant entre eux de commun que la lésion : le tubercule.

C'est ici le cas de faire remarquer en passant combien est insuffisante la définition d'une maladie, uniquement par sa lésion. Si l'on veut bien se souvenir que la lèpre, la morve, la syphilis, l'actinomyose, certains cas de pyoémie miliaire, ont des lésions identiques ou analogues au tubercule, on conviendra logiquement, étant donné la définition antérieure, que ces maladies auraient pu tout aussi bien être classés parmi les pseudo-tuberculoses. S'il n'en a pas été ainsi, c'est que ces maladies, étudiées depuis longtemps et bien connues, avaient trouvé leur nom et leur place dans la nomenclature pathologique.

Revenons à la classification. Elle nous paraît justifiée en principe ; mais le nom de pseudo-tuberculose appliqué à tous ces cas nous paraît abusif.

Examinons la première classe. Doit-on continuer à nommer pseudo-tuberculoses les cas qu'elle renferme ? Franchement, non !

On a fait du pseudo-tubercule, ce qui était fort intéressant au point de vue de la pathologie expérimentale, mais pas de la pseudo-tuberculose, car toute tuberculose vraie ou pseudo a pour caractère primordial et cardinal de se transmettre en série, et les tubercules causés par des poudres inertes sont incapables de se transmettre d'un animal à l'autre. Villemin l'a démontré, H. Martin aussi. Il y a donc lieu de rayer ces faits du cadre nosologique. Il en sera de même pour la deuxième et la troisième classe. Ici nous avons affaire à des entozoai-

res, parasites relativement élevés, ou a des mycéliens très différents des bactériens.

Donner le nom de pseudo-tubercules à ces cas causés par des strongles, des cladothrix, des aspergillus, etc., nous semble peu justifié; et nous aimerions mieux une dénomination telle que strongylose, aspergillose, etc.

Reste la quatrième classe, celle qui fait l'objet spécial de notre étude.

Nous acceptons pour cette classe l'appellation de pseudo-tuberculose, sous bénéfice, toutefois, des réserves que nous exposerons bientôt.

CHAPITRE II

FAITS ET OBSERVATIONS DE PSEUDO-TUBERCULOSES MICROBIENNES

I

GÉNÉRALITÉS

Ces choses dites, nous entrons dans l'exposé des faits qui nous intéressent, non sans nous livrer d'abord à une discussion de mots.

Le nom de « pseudo-tuberculose » a été employé pour la première fois par Eberth, et, sous le patronage de cet éminent bactériologue, a rapidement fait fortune. Notre devoir est de ne l'accepter qu'en connaissance de cause.

Ce serait une erreur de croire que l'épithète « pseudo », appliquée au mot de tuberculose, répond à la réalité des faits que nous allons examiner. On se rendra compte par la lecture de ces faits, qu'il ne s'agit pas de « fausses » tuberculoses, que, au contraire, ces tuberculoses sont très vraies. Il y a là un abus de langage qui laisse entendre, semble-t-il, que la bacilllose de Koch est la seule vraie tuberculose, ce qui n'est pas exact. Elle est la plus commune, et cela suffit pour justifier le rang qu'elle occupe en pathologie humaine, mais elle n'est ni

plus ni moins vraie que les pseudo-tubercules. Le qualificatif qui conviendrait le mieux à ces dernières serait celui de « rares », au moins actuellement.

Mais, en somme, puisqu'il est convenu que, dans le cas actuel, « pseudo » signifie « rare » et que tout le monde s'entend lorsqu'on parle de pseudo-tuberculose, nous continuerons à employer cette expression, pour la commodité du langage.

Nous ferons d'abord une élimination d'ordre général, et cette élimination portera sur la tuberculose aviaire. On s'accorde assez, en général, à en faire une maladie différente de la tuberculose humaine. Là où l'accord cesse, c'est quand il s'agit de déterminer le microbe dont elle relève. Ce qui n'a pas peu contribué à embrouiller cette question, c'est qu'au début, on a étudié expérimentalement la tuberculose humaine avec des cultures de provenance aviaire. Depuis, des essais de différenciation ont été tentés, essais peu concluants, à ce qu'il paraît, puisque, tandis que les uns, avec Koch, voient dans le bacille aviaire un microbe d'espèce différente du microbe humain, les autres le considèrent de même espèce, mais de race différente (1).

Ce n'est pas nous qui ferons pencher la balance en faveur de l'une ou de l'autre opinion. Vouloir écrire sur la tuberculose aviaire, ce serait nous préparer de trop longues pages, et peut-être aussi obscurcir la question des pseudo-tubercules microbiennes, qui n'est déjà pas si limpide.

Nous ferons encore une autre élimination, celle-ci d'ordre particulier.

Au cours de nos recherches bibliographiques, nous avons rencontré une communication de Duguet et Héricourt (2), dans

(1) Consulter à ce sujet les deux excellents chapitres sur la tuberculose aviaire des *Leçons sur la tuberculose*, par Arloing. Paris, 1892.

(2) Académie des sciences, 19 avril 1886.

laquelle ces auteurs disent avoir vu « les spores du bacille de Koch devenir le point de départ des spores et du mycélium du microsporon furfur. » A oser donner une interprétation de ces faits, nous penserions que ces savants se sont trouvés en face d'une association microbienne.

Ils ont poussé jusqu'à l'extrême leurs conclusions logiques et ont déclaré que le bacille de Koch ne serait qu'une phase d'évolution du microsporon.

Nous croyons savoir que cette opinion recueillerait actuellement peu d'adhésions.

II

EXPOSÉ CHRONOLOGIQUE DES FAITS

Voici maintenant l'énumération chronologique des faits se rapportant aux pseudo-tuberculoses microbiennes. Nous en avons résumé le plus grand nombre aussi fidèlement que possible. Nous en avons transcrit littéralement certains autres en raison de leur importance clinique.

La première pseudo-tuberculose est assez intéressante à signaler, parce qu'elle a été vue peut-être par TOUSSAINT, avant que Koch n'ait découvert son bacille. Nous disons « peut-être », parce que Toussaint ne put compléter lui-même sa première communication, et qu'une certaine obscurité empêche l'interprétation.

Les premières recherches de Toussaint (1) datent de 1880. Du sang de vache tuberculeuse futensemencé dans des bouillons Pasteur. Ces bouillons furent mis à l'étuve et des colo-

(1) H. Toussaint, *Sur le parasitisme de la tuberculose*. (Académie des sciences, 16 août 1881.)

nies se développèrent. Une deuxième culture, inoculée au chat, lui donna une lésion locale et aussi une généralisation au poumon (20 petits tubercules environ).

D'autres cultures furent faites avec des poumons et des ganglions pulmonaires. Il y apparut plusieurs microbes différents; un cependant se retrouvait toujours.

Une truie qui avait mangé des poumons tuberculeux fut sacrifiée au bout de quatre mois avec une tuberculose pulmonaire et ganglionnaire. Le pus des lésions fut mis en culture. Le lendemain, les bouillons troubles contenaient le même microbe.

L'activité de développement dure dix à quinze jours, puis les microbes tombent au fond du vase et forment un dépôt légèrement jaunâtre. Ce dépôt est exclusivement formé de petites granulations, isolées, géminées, réunies par groupes de trois à dix, ou en petits amas irréguliers.

Au microscope, ces points agglomérés montrent des amas de microbes. Leur réfringence est plus considérable à la fin qu'au début de la culture. Ils ont de $0\ \mu\ 1$ à $0\ \mu\ 2$ de diamètre.

Les inoculations de culture au lapin ont été infructueuses, excepté l'inoculation avec une troisième culture. On trouva des tubercules chez l'animal qui l'avait reçue. Des chats moururent avec ganglions caséux, mais sans tuberculose généralisée.

Cependant l'inoculation de ces ganglions à de jeunes lapins les rendit tous tuberculeux.

La communication de Toussaint eut le sort de toutes les recherches de cette époque, emportées dans l'oubli par la découverte éclatante de Koch, que le monde savant apprenait avec enthousiasme.

Une note discordante ne tarda pas à se produire. Elle vint de MM. Malassez et Vignal (1).

Deux heures après la mort, sur un enfant de quatre ans emporté par une méningite tuberculeuse, MALASSEZ et VIGNAL enlèvent un nodule tuberculeux sous-cutané; ce nodule est dur, bien limité, caséeux, mais sans foyer de ramollissement dans ses parties centrales. Il fut l'objet de constatations, et l'origine d'expériences que nous allons résumer.

Disons d'abord qu'il fut impossible de déceler, dans ce nodule, la présence du bacille de Koch. Une partie de la matière caséuse qu'il contenait servit à faire des inoculations directes, une autre partie fut mise en culture.

Inoculations directes. — Un premier groupe de cochons d'Inde fut inoculé, les uns dans le péritoine, les autres dans le tissu cellulaire sous-cutané abdominal.

Un de ces animaux mourut au sixième jour de tuberculose généralisée, et servit à inoculer un second groupe de cobayes qui devinrent tous tuberculeux. Quand Malassez et Vignal communiquèrent leurs travaux, ils en étaient au sixième passage; ils avaient par conséquent donné à leurs animaux une maladie inoculable et transmissible en série.

Les lésions observées furent sensiblement les mêmes chez les divers animaux de ces diverses séries. Au point d'inoculation, il se produisait un ou plusieurs nodules qui grossissaient peu à peu, se caséifiaient, se ramollissaient, et se vidaient à l'extérieur, arrivant ainsi quelquefois à guérison. Mais pendant ce temps les ganglions, le foie, la rate, l'épiploon, etc., étaient pris à leur tour, puis les organes thoraciques: poumons, ganglions bronchiques. C'était d'abord de petites

(1) Malassez et Vignal, *Archives de physiologie normale et pathologique.* — *Tuberculose zooglyphique*, 1883.

granulations à peine perceptibles à l'œil nu ; plus tard apparaissaient des points de caséifications. Ces granulations s'aggloméraient parfois, mais se fusionnaient rarement. En grossissant, elles devenaient opaques et jaunâtres dans leur partie centrale, tandis que leur périphérie était encore semi-transparente, parfois même fibreuse. Ces tubercules se généralisaient parfois avec une rapidité considérable.

Il y eut tels animaux qui, sacrifiés ou morts au bout de cinq ou six jours, présentaient déjà une tuberculose généralisée s'étendant jusqu'au poumon ; au microscope, les granulations parurent être, les unes du type embryonnaire ou lymphoïde, les autres du type folliculaire.

En résumé, structure, aspects macroscopique et microscopique, inoculabilité, tout dans cette tuberculose d'inoculation rappelait les tuberculoses expérimentales produites par le bacille de Koch. Dans quelques cas seulement, celle-là ne différait de celles-ci que par une marche plus rapide.

Inoculations avec produits de culture. — Les cultures furent faites sur du sérum de sang de bœuf stérilisé et gélatinisé.

Sur vingt tubes mis en expériences, deux donnèrent de bons résultats. Ils avaient été placés dans une étuve et maintenus à une température variant entre 36° et 37°. Au bout de quelques jours, il s'était développé, au pourtour des fragments déposés, une petite croûte blanchâtre, qui s'était étendue peu à peu et s'était en même temps comme desséchée et en partie soulevée, prenant un peu l'aspect d'une écaille. Le quinzième jour, les croûtes de ces deux tubes furent enlevées et écrasées avec un peu d'eau salée pour être inoculées.

L'inoculation fut faite à deux cochons d'Inde : ils devinrent rapidement tuberculeux.

L'un d'eux servit à inoculer d'autres animaux qui se tuber-

culisèrent également, et ainsi de suite : l'expérience fut poussée jusqu'à la cinquième génération.

Dans cette série de tuberculoses provenant des produits de culture, les lésions présentèrent la même marche, les mêmes apparences macroscopiques et microscopiques que dans la série des inoculations directes.

Jusqu'ici, rien qui doive surprendre. Un nodule tuberculeux, dans lequel, il est vrai, on n'avait pas trouvé le bacille, était inoculé à des cobayes, qui devenaient tuberculeux ; cela était dans les règles admises. C'était même une méthode, et non la moins mauvaise, pour mettre dans les cas douteux le bacille en évidence.

Malassez et Vignal cherchèrent donc le bacille de Koch dans les lésions de leurs cobayes et ne le trouvèrent *d'abord* pas. Mais ils trouvèrent autre chose.

Au centre de jeunes granulations, ils virent qu'il existait de petites masses granuleuses qu'on aurait pu prendre pour des parties en dégénérescence caséuse. Mais c'était là un aspect trompeur, puisque les limites de ces masses avec les cellules lymphoïdes environnantes étaient excessivement tranchées, et qu'on ne trouvait à leur pourtour aucune cellule en voie de dégénérescence. On en découvrit de complètement isolées, en dehors de toute granulation, en plein tissu sain, tantôt isolées, tantôt groupées en certain nombre. Leur forme était en général arrondie, sphérique ou ovoïde. Leurs dimensions étaient très variables : les unes très petites, à peine reconnaissables, d'autres plus volumineuses, allant de 20μ à 50μ de diamètre.

Ces masses, Malassez et Vignal les retrouvèrent plus ou moins évidentes dans toutes les lésions, surtout dans les lésions jeunes. Dans les lésions avec dégénérescence vitreuse, elles devenaient beaucoup plus rares. Qu'étaient ces masses ? Indifférentes à la potasse, à l'acide acétique, à l'éther,

ce n'était sûrement pas des produits graisseux ou protéiques.

Les savants expérimentateurs s'assurèrent également qu'elles n'étaient pas dues à un artifice de préparation, et, après une minutieuse analyse de tout ce qu'ils avaient constaté, déclarèrent s'être trouvé en présence d'un organisme vivant habituellement en amas qu'ils désignèrent du nom d'amas zoogléiques de microcoques, de gliocoques, ou plus simplement zooglées.

A l'époque où leurs premiers travaux furent publiés, MM. Malassez et Vignal n'étaient pas encore en possession des méthodes de coloration qu'ils devaient employer plus tard et avec tant de profit.

Nous reviendrons plus loin sur ces colorations et sur les résultats d'observation qu'elles fournirent.

Mais MM. Malassez et Vignal n'étaient pas au bout de leurs surprises.

Nous avons dit que leurs premières recherches pour déceler le bacille furent infructueuses; ils ne le trouvèrent *d'abord* pas.

Ils devaient le retrouver par la suite.

Nous avons déjà dit qu'ils avaient remarqué l'absence ou l'atypie de leurs zooglées dans les lésions anciennes. Ils remarquèrent aussi que leurs zooglées devenaient plus rares au fur et à mesure des inoculations, et, avec cette rareté, coïncida l'apparition du bacille de Koch.

Ils constatèrent, en effet, la présence de ce bacille à la cinquième génération des animaux à inoculation directe, à la troisième pour les animaux à inoculation de produits de cultures.

Ajoutons qu'un de leurs deux tubes d'ensemencement, tube dont la récolte leur parut peu florissante, donna lieu d'emblée à une tuberculose bacillaire.

D'où venait ce bacille, si opiniâtrement et si infructueuse-

ment cherché dans les lésions des générations précédentes ?

Ici, le champ s'ouvrit aux hypothèses.

Nos auteurs en firent deux : dans la première, ils considéraient les bacilles survenus comme provenant d'une transformation des zooglées ; dans la seconde, ces bacilles étaient le fait d'une infection superposée et indépendante de la zoogléique. Quoique indécis, la première de ces hypothèses parut recueillir leurs suffrages ; mais, dans la suite, leur préférence se porta vers la seconde, et voici en quels termes ils essayent de justifier cette préférence :

« Il est une autre façon de considérer cette seconde hypothèse, et celle-ci rend compte de tous les faits observés. Elle consiste à admettre que nos pièces d'inoculation contenaient à la fois le germe de deux tuberculoses. On pourrait dire, en effet, que si dans deux de nos séries d'expériences les zooglées se sont seules montrées pendant plusieurs générations, c'est que nous avons eu affaire à des tuberculoses zoogléiques suraiguës qui emportaient nos animaux avant que la tuberculose bacillaire ait eu le temps de se manifester ; cette dernière ne serait apparue que lorsque, l'infection zoogléique s'étant affaiblie, les animaux ont pu résister et vivre plus longtemps. Et si deux cultures provenant d'une même pièce ont donné lieu à deux tuberculoses différentes, c'est que, dans chacune d'elles, il s'était développé un seul des deux microorganismes, ou, du moins, l'un d'eux plus spécialement. Telle est l'hypothèse qui nous paraît rendre le meilleur compte de l'ensemble des faits actuellement connus ; mais nous ne voulons, nous ne pouvons rien affirmer encore, la démonstration étant bien loin d'être faite ; ce n'est qu'une théorie d'attente que nous proposons là. »

Voyons maintenant quels furent les procédés de coloration de MM. Malassez et Vignal, et ce que ces procédés permirent de constater.

La pièce à colorer était laissée pendant quelques heures dans un bain ainsi composé :

Eau distillée saturée d'huile d'aniline et filtrée.	9 cc.
Solution concentrée de bleu de méthylène dans l'alcool à 90°	1 cc.

Pour décolorer, ils arrivèrent, par tâtonnements, à la liqueur suivante :

Solution aqueuse de carbonate de soude à 2 %	2 volumes
Alcool absolu.	1 —

La préparation, après manipulations habituelles de lavage, de déshydratation, était éclaircie à l'essence de girofle et montée dans le baume de Canada.

Les auteurs trouvèrent à ce procédé un inconvénient : l'opération de la décoloration était très délicate ; aussi arrivait-il que l'on décolorait trop ou trop peu.

Ils cherchèrent alors un bain colorant peu intense, qu'on ferait agir lentement, et qui donnerait d'emblée la coloration voulue, rendant ainsi toute décoloration inutile. Après recherches, ils arrivèrent au mélange suivant :

Solution de carbonate de soude à 2 pour 100.	10 volumes
Eau distillée saturée d'huile d'aniline	5 —
Alcool absolu	3 —
Solution de bleu de méthylène faite avec 9 vol. d'eau distillée et 1 vol. de solution concentrée de bleu de méthylène dans l'alcool à 90 degrés.	3 —

Les pièces à colorer devaient rester deux à trois jours dans ce bain. Ce procédé était donc plus lent que le premier,

mais il offrait l'avantage d'être d'une exécution beaucoup plus facile, et d'être par conséquent plus sûr.

A l'aide de ces procédés de coloration, Malassez et Vignal étudièrent leurs zooglées.

A un faible grossissement, un premier fait sauta aux yeux : les masses zooglées ne se coloraient pas toutes de la même façon.

Les unes étaient d'un bleu intense dans toute leur étendue, les autres ne se coloraient qu'à leur périphérie, d'autres étaient à peine teintées ; il en était enfin qui, incolores, se détachaient en clair sur le fond bleuté de la préparation. Celles qui se coloraient le mieux semblaient être d'origine plus récente ; au contraire, celles qui en tout ou en partie prenaient moins bien la couleur, semblaient être d'un âge plus avancé. Ces différences de coloration et de colorabilité tenaient donc à des différences de vitalité, en rapport elles-mêmes avec des différences d'âge et de siège.

A de plus forts grossissements ($1/18$ de Zeiss, immersion homogène et éclairage Abbe), on remarqua que la couleur se fixait surtout sur les cocci eux-mêmes, et moins bien sur leur matière unissante.

Ces cocci étaient disposés en séries linéaires, en chapelets. Ces séries tantôt s'entrecroisaient, tantôt demeuraient parallèles. Par compression sur la lamelle, on pouvait dissocier les séries, mais les cocci constituant les chapelets ne se désunissaient pas. Et l'on vit bien que les masses zooglées étaient constituées par un ou plusieurs de ces chapelets entortillés et pelotonnés sur eux-mêmes.

Les cocci étaient en général de forme allongée, mesurant de $0\ \mu\ 6$ à $1\ \mu$ de long sur $0\ \mu\ 3$ de large. Quelques-uns, plus allongés, présentaient un étranglement à leur partie moyenne.

Dans les zooglées plus âgées, celles qui fixaient moins bien la matière colorante, la disposition en séries, précédemment

signalée, tendaient à disparaître ; la pression sur la lamelle dissociait même les chapelets dont les cocci constituant se dispersaient. D'autres formes, d'autres groupements furent observés. En voici, d'après Malassez et Vignal, l'énumération générale :

« 1° Microcoques plus ou moins allongés mesurant environ de $0\mu 6$ à 1μ de long sur $0\mu 3$ de large, tantôt isolés, tantôt réunis deux à deux en diplocoques ;

2° Courts chapelets rectilignes ayant à des grossissements plus faibles un peu l'aspect de bacilles et constitués par la réunion de 3, 4, 5 microcoques semblables aux précédents ; ces chapelets sont parfois isolés, parfois réunis en petits groupes ;

3° Chapelets plus ou moins longs formant entre les éléments des sinuosités, des anses, des boucles ; on les trouve également isolés ou réunis plusieurs sur le même point ;

4° Petites zooglées formées d'un ou de plusieurs chapelets semblables aux précédents, mais lâchement contournés sur eux-mêmes, à la façon d'un écheveau mêlé, ou d'un peloton peu serré ;

5° Zooglées proprement dites, différant des précédentes par leur volume plus considérable, et parce que les chapelets qui les composent forment un pelotonnement plus serré et une masse plus homogène. »

Malassez et Vignal firent remarquer que la forme en courts chapelets, qu'ils avaient observée, pouvait en imposer pour des bacilles de Koch, et cela d'autant plus facilement que, dans certaines conditions, ce bacille semblait formé par de petits grains. Mais ils ajoutèrent immédiatement que les petits grains qui composent le bacille de Koch étaient plus sphériques et plus petits que leurs cocci. Ils trouvèrent encore un élément de différenciation dans les états si on perma-

nents, du moins les plus constants des deux microorganismes : l'état zoogléique chez l'un, bacillaire chez l'autre. D'ailleurs, les mêmes colorants les traitaient tous deux d'inégale façon.

Malassez et Vignal recherchèrent également dans d'autres lésions. Parmi les faits qui nous intéressent, nous retiendrons le cas d'un abcès ossifluent du cou-de-pied, cas rapporté tout au long dans la thèse de M. CASTRO-SOFFIA (1) et dont nous donnons le résumé.

Une petite fille de deux ans présenta un abcès ossifluent du cou-de-pied gauche, de nature manifestement tuberculeuse. La recherche du bacille de Koch dans les tissus altérés ne donna aucun résultat ; mais on crut trouver dans ces tissus des fragments de masses zoogléiques et des micrococcus semblables à ceux décrits par Malassez et Vignal. Des inoculations furent faites. Un cobaye reçut dans le péritoine un fragment de la membrane de l'abcès. Il mourut au bout de six jours avec de la tuberculose généralisée. On trouva des zooglées dans le poumon, le foie, la rate, le péritoine. Les petites zooglées prenaient très bien la couleur, les grosses ne se coloraient qu'à la périphérie. Il n'y avait pas de bacilles.

Ce cobaye servit à en inoculer deux autres. Le premier, A, reçut des fragments de rate et mourut dans six jours avec une tuberculose sans zooglées et sans bacilles. Le second, B, reçut de la moelle osseuse ; il maigrit beaucoup et, sacrifié après soixante-dix-sept jours, il présenta des tubercules dans le foie, la rate, les poumons, les divers ganglions. Tous ces organes contenaient des bacilles de Koch en très grand nombre et pas une zooglée.

Trois autres cobayes furent inoculés. L'un reçut des matériaux provenant du cobaye A : il mourut dans six jours avec

(1) Castro-Soffia, Thèse de Paris, 1883-1884, n° 263 : *Recherches expérimentales sur la tuberculose des os* (Observ. II de la série I, page 75).

une tuberculose exclusivement zoogléique. Deux autres reçurent leurs matériaux d'inoculation du cobaye B : le premier, sacrifié au bout de seize jours, présenta des granulations tuberculeuses en voie de développement dans tous les organes ; le second mourut après quatre-vingt-dix jours avec une tuberculose généralisée. Les lésions de ces deux derniers animaux contenaient le bacille de Koch.

Nous trouvons une observation pouvant se rapprocher de ces dernières dans la thèse du Dr MÉLIAN (1).

Sur une coupe de poumon, présentant au sommet une grande caverne, cet auteur trouva, outre des bacilles tuberculeux, des amas granuleux, les uns légèrement jaunâtres, les autres jaunes au milieu, avec des points violets à la périphérie ; enfin, d'autres complètement violets. Ces amas étaient constitués par des microcoques, le plus souvent disposés concentriquement. A la périphérie, ils étaient disposés en petits cha-pelets, prenant fortement la couleur.

A l'inverse de Malassez et Vignal, l'auteur colorait ses masses granuleuses par la méthode d'Ehrlich.

L'opinion de Mélian est qu'il faut considérer ces masses micrococciques comme étant le même microorganisme que le bacille tuberculeux, mais à un stade différent de développement.

A l'appui de cette opinion, l'auteur dit bien qu'il a trouvé ces zooglées en même temps que le bacille dans les mêmes préparations, mais il n'a tenté aucun essai de différenciation, et n'a fait ni cultures, ni inoculations.

A l'étranger, quelques faits nouveaux allaient être aussi signalés.

En 1885, sous la dénomination de pseudo-tuberculose,

(1) Mélian, *Recherches sur le bacille tuberculeux* (Thèse de Montpellier, 1884).

EBERTH (1) décrit une maladie identique macroscopiquement à la tuberculose vraie, mais en différant par les caractères bactériologiques. Il a étudié cette curieuse affection sur le cochon d'Inde, et en dernier lieu sur le lapin ; ses plus récentes recherches tendent à lui faire admettre qu'il s'agit là d'un processus absolument identique à celui que Malassez a décrit sous le nom de Tuberculose zoogléique ; toutefois il n'a jamais trouvé de micrococcus comme ce dernier auteur, mais toujours de véritables bacilles. Histologiquement, ces masses sont constituées par des cellules embryonnaires, plus ou moins développées, dont les plus centrales forment des masses amorphes, réfractaires à la coloration, quelquefois nécrosées ou caséifiées.

Quant au microorganisme qui détermine l'évolution de ce processus, il est arrivé, après plusieurs essais, à le colorer au moyen d'une solution de bleu de méthylène dans de la potasse (100 cent. cubes d'une solution de potasse au dix-millième, auxquels on ajoute 30 cent. cubes d'une solution alcoolique concentrée de bleu de méthylène) ; les coupes sont laissées dans cette solution de dix à soixante-douze heures.

Les bacilles sont alors bien distincts, et l'on peut constater facilement qu'ils forment des chaînettes plusieurs fois repliées sur elles-mêmes, constituées par des bacilles plus ou moins allongés ; souvent aussi on voit des amas formés d'une grande quantité d'individus isolés. Ces bacilles, deux à trois fois plus longs que larges, dont le diamètre dépasse plus de deux fois celui du bacille de la tuberculose, se colorent souvent d'une façon plus accusée aux extrémités, si bien qu'au premier abord, les deux pôles, seuls colorés, pourraient faire croire qu'il s'agit de micrococcus.

(1) Eberth, *Der Bacillus des Pseudotuberculose* (*Fortschritte der Medicin.*, n° 22, 1885).

Ces microorganismes se tiennent généralement au centre des nodules; dans les plus jeunes, ce sont surtout des bacilles disposés en chaînettes repliées; dans les nodules plus anciens, déjà nécrosés, on constate, à côté d'amas considérables de bacilles isolés, des bacilles en chaînettes, de même que dans les parties périphériques.

Cette distribution des microorganismes explique bien pourquoi l'évolution de la pseudo-tuberculose se fait sous forme de nodules.

La même année M. NOCARD (1) eut l'occasion d'examiner un poumon de poule, farci d'un grand nombre de petites tumeurs, de consistance ferme, d'apparence tuberculeuse et du volume d'un grain de mil à celui d'un pois. Ces éléments lui suffirent pour déclarer que ce n'était pas un cas de tuberculose vulgaire.

Il se demanda si l'on ne pourrait pas avoir affaire à de la tuberculose zoogléique analogue à celle de MM. Malassez et Vignal.

L'événement justifia cette prévision.

L'examen des coupes colorées par le procédé de Malassez et Vignal montra que les jeunes granulations étaient constituées par des cellules rondes à gros noyau et, disséminés çà et là, des amas de microcoques ou zooglées.

Les plus petites de ces zooglées paraissaient homogènes. Les grosses se coloraient moins bien à leur centre qu'à leur périphérie. Les microcoques étaient arrondis, ovoïdes, comme noyés au milieu d'une substance unissante; ils pouvaient s'allonger au point de figurer des bacilles courts et grêles.

Les tubercules, plus volumineux, présentèrent une zone de

(1) Nocard, *Sur une tuberculose zoogléique des oiseaux de basse-cour* (in *Bulletin de la Société centrale de médecine vétérinaire*, 14 mai 1885).

cellules épithélioïdes, un centre caséux ne contenant pas de zooglées.

Celles-ci se montrèrent nombreuses à la périphérie de la lésion. Les cellules géantes étaient extrêmement rares, le bacille de Koch, recherché par le procédé d'Ehrlich, ne fut jamais trouvé.

M. Malassez vit les préparations de M. Nocard et ne douta pas qu'il ne s'agit là de tuberculose zoogléique.

En 1886, MANFREDI (1), examinant les crachats de deux malades atteints d'une pneumonie maligne qui se termina par la mort, eut l'occasion de constater la présence d'un microcoque particulier.

Ce microcoque, tantôt isolé, tantôt en diplocoque, était légèrement oblong et arrondi aux extrémités. Il avait $1\ \mu$ de long et de $0\ \mu\ 4$ à $0\ \mu\ 8$ de large. Il avait parfois l'aspect d'un très court bacille.

En culture, sa température optima parut être de 18° à 37° centigrades.

Sur la gélatine, qu'elles ne liquéfiaient pas, les colonies apparurent en vingt-quatre heures, circulaires, légèrement bleuâtres par transparence, gris perlé sans réflexion. Dans le bouillon peptone, les microcoques se disposaient fréquemment en chaînettes.

Les inoculations furent faites sur des lapins, des cobayes, des chiens, des souris, des oiseaux. Tous ces animaux se montrèrent sensibles. Il se formait d'abord une tumeur sous-cutanée s'abcédant bientôt, s'accompagnant d'une hyperthermie considérable et de retentissement ganglionnaire. La mort arrivait en neuf ou dix jours, avec, comme lésions, des

(1) L. Manfredi, *Sur un nouveau microcoque, agent pathogène des tumeurs infectieuses. Rapports avec la pneumonie* (in *Fortsch. der Medicin*, 1886).

tubercules grisâtres dans la rate, le foie, le poumon et les séreuses.

La méthode de Gram montra les microcoques dans l'intérieur des cellules des tubercules. Ils apparurent rarement dans le sang.

Observons, à propos de ce fait, l'incertitude du point de départ : les crachats. Manfredi dit bien qu'il s'agissait de pneumoniques ; mais, comme il n'est pas question d'autopsie, il est permis d'avoir quelques doutes.

En 1887, EBERTH (1), en faisant l'autopsie d'un cochon d'Inde, a trouvé, dans le foie, la rate, le poumon et divers ganglions, des masses d'apparence tuberculeuse. Au microscope, la lésion ressemble également à du tubercule. En colorant au point de vue spécial des microbes, il a rencontré, non pas le bacille de Koch, mais des amas de microcoques. Dans les lésions du foie beaucoup plus anciennes, ces masses de microcoques se coloraient mal ; par contre, dans le poumon, où les lésions étaient récentes et provenaient d'embolies microbiennes parties du foie, les microcoques se coloraient beaucoup mieux.

Ces microcoques peuvent se rencontrer isolés ou groupés en chaînettes.

L'auteur n'a pas encore fait assez de cultures et d'inoculations pour avoir des résultats à publier. Il tenait surtout à apporter un nouveau fait de lésions pseudo-tuberculeuses chez le cobaye.

Malassez et Vignal avaient dit que les éléments de leurs zooglyphes sont réfractaires aux agents qui colorent les bacilles.

(1) C.-J. Eberth, *Chronische durch mikrokokken erzeugte Eiterung* (Suppuration chronique produite par les microcoques chez le cobaye) (*Arch. f. Path. an. und Phys.*, C, Heft., I, p. 15, 1887).

AMRUSCH (1) observa le phénomène contraire. Cet auteur décrit une forme zoogléique dans laquelle les microorganismes fixent les mêmes substances colorantes que le bacille.

Il a vu des bâtonnets, plus épais que les bacilles, se colorant médiocrement, mais contenant des spores qui prennent une coloration foncée et dont le nombre est variable.

A un fort grossissement, il a constaté que ces bâtonnets et ces spores forment des agglomérations réunies par une substance fondamentale.

Il a obtenu des cultures prises des zooglées tuberculeuses.

On voit que, jusqu'à présent, tous les auteurs cités s'accordent à reconnaître qu'il existe des pseudo-tuberculoses microbiennes où on ne trouve pas le bacille de Koch.

Telle n'est pas l'opinion d'OBRZUT (2). Cet auteur déclare qu'il n'existe aucun cas de tuberculose dans lequel on ne puisse, par une bonne méthode, déceler la présence du bacille de Koch. Les microorganismes que Malassez et Vignal regardent comme zooglées n'existent pas indépendamment des bacilles, et leur présence tient ou bien à ce que la méthode de coloration employée par ces auteurs favorise le fractionnement des bacilles, qui prennent alors l'aspect de coccus, ou bien a rendu visibles leurs spores seuls, grâce à une discontinuité dans la coloration.

On sait en effet que le bacille de Koch n'a pas la forme d'un bacille au sens strict du mot, mais se présente sous l'aspect de granulations rondes ou un peu allongées, de grosseur partout uniforme, le nombre des granulations qui entre dans la constitution d'un bacille étant du reste variable.

(1) E. Amrusch, *Ueber eine Zooglæa Form des Tuberkel-Organismen* (Wien. med. Jahrb., p. 291, 1886).

(2) André Obrzut, *Contribution à la morphologie des bacilles tuberculeux, et à la tuberculose zoogléique* (Archives slaves de biologie, t. I, p. 174, 1886).

L'opinion d'Obrzut nous paraît difficilement soutenable. A l'époque où il l'émettait, des travaux sérieux, ceux de Malassez et Vignal, ceux d'Eberth, pour ne citer que ceux-là, avaient paru. Bientôt d'autres recherches furent signalées, allant à l'encontre de cette opinion, qui, d'ailleurs, n'a pas fait grand bruit autour d'elle.

L'observation qui suit est intéressante à plus d'un titre. Elle est due à M. CHANTEMESSE (1).

En octobre 1885, le docteur Terrier remit à Chantemesse des tubes fermés à la lampe, qui contenaient des fragments d'ouate.

Sur cette ouate, M. Terrier avait filtré une centaine de litres d'air puisé dans des salles où des tuberculeux allaient se soumettre à des inhalations médicamenteuses.

M. Chantemesse introduisit ces fragments d'ouate dans le péritoine de quelques cobayes, avec les précautions antiseptiques habituelles. La plaie suturée se réunit par première intention, et, trois jours après, les animaux étaient en parfaite santé. Ils maigrissent pourtant peu à peu, et moururent tous à peu de jours d'intervalle, dans la première quinzaine de décembre 1885.

A l'autopsie, tous ces animaux présentèrent sensiblement les mêmes lésions.

Ces lésions prédominaient dans la cavité abdominale. Elles étaient constituées macroscopiquement par des nodules de dimensions variables, les uns à peine visibles à l'œil nu, d'autres gros comme des pois. On en trouvait dans les ganglions mésentériques, dans la rate hypertrophiée, et dans le foie. Les nodules les plus volumineux des ganglions et de la rate

(1) A. Chantemesse, *la Tuberculose zoogénique* (*Annal. de l'Inst. Pasteur*, mars 1887).

avaient subi, à leur centre, une caséification analogue à celle qui siège au centre des tubercules ramollis.

Le gros et le petit intestin étaient sains. Les poumons présentaient des granulations semblables à celles du foie, mais beaucoup plus discrètes. Elle paraissaient être de date plus récente.

Après avoir rendu compte des résultats macroscopiques de l'autopsie, Chantemesse ajoute : « Les lésions que nous venons de décrire avaient à l'œil nu tellement l'apparence de tubercules ordinaires que nous avons cru tout d'abord qu'il s'agissait de cette maladie ; aussi n'avons-nous pas, par une négligence très regrettable, tenté de faire des cultures et des inoculations en série. »

Voici quels furent les résultats de l'examen microscopique. Cet examen porta surtout sur des coupes du foie. Ces coupes, après coloration par le picro-carmin, montrèrent des lésions qui se rapprochaient beaucoup des altérations tuberculeuses.

Autour des granulations, le tissu voisin est en réaction inflammatoire.

Les grosses granulations ont en général perdu leur partie centrale et paraissent formées de deux zones concentriques. La plus externe, celle qui touche au tissu sain, montre des cellules hépatiques modifiées, se colorant mal, paraissant à l'étroit dans le réseau capillaire rempli de globules blancs. La zone intérieure contient des cellules hépatiques vitreuses difficiles à distinguer, noyées dans une accumulation de leucocytes dont les noyaux se colorent fortement.

Les granulations de volume moyen présentent également deux zones concentriques, mais leur centre est de beaucoup le plus intéressant. Il est constitué par des leucocytes dont la plupart sont réduits à leur noyau ; on y trouve encore, au nombre de six ou sept, des masses, les unes plus

grandes, d'autres moins volumineuses, d'apparence homogène ou finement granuleuse, entourées de globules.

L'acide acétique mit en évidence leur nature granuleuse. Elles apparurent comme formées par une accumulation de petits grains arrondis ayant de $0\mu 5$ à $0\mu 6$, placés irrégulièrement les uns à côté des autres.

Afin d'arriver à des déterminations plus exactes, Chantemesse mit en œuvre les procédés de coloration des microorganismes.

En premier lieu, la méthode d'Ehrlich permit de constater l'absence complète des bacilles de la tuberculose. La méthode de Gram colora les préparations avec une intensité telle qu'on n'apercevait qu'une masse opaque de matière colorante.

Ce furent les méthodes que Malassez et Vignal avaient déjà employées pour colorer leurs zooglées et celle de Löffler (bleu de méthylène et potasse), qui donnèrent à M. Chantemesse les meilleurs résultats, et voici ce que cet observateur put constater :

« La néoproduction est encastrée dans le tissu du foie avec lequel elle se continue par une ligne de démarcation assez diffuse. A ce niveau, les cellules hépatiques ont conservé leurs caractères, bien qu'elles aient subi un mouvement de compression latérale par l'accumulation de globules blancs dans les capillaires.

» Immédiatement en dedans, une zone est formée de cellules hépatiques vitreuses et incolores ayant subi la nécrose de coagulation. Dans les capillaires qu'entourent ces cellules dégénérées, on trouve une assez grande quantité de globules blancs colorés en bleu. Enfin, la tache centrale contient deux choses : des fragments de leucocytes en grand nombre, et, au milieu d'eux, des masses irrégulières plus ou moins volumineuses qui ont pris la couleur bleue avec une grande intensité.

» Quand on examine ces masses avec un objectif à immersion homogène, on reconnaît qu'elles sont formées par une accumulation de fins microcoques plongés dans une gangue unissante.

» A la périphérie de ces masses zoogléiques, où l'accumulation de microorganismes est moins grande, on peut juger de leur forme et de leurs dimensions. Ils mesurent de $0\mu\ 5$ à $0\mu\ 6$; un de leurs diamètres prédomine un peu sur l'autre. Ils sont tassés sans ordre les uns à côté des autres dans la substance grenue qui les entoure; parfois cependant ils s'alignent sous l'apparence d'un court chapelet. »

Dans la rate et dans les ganglions mésentériques, où les néoplasies étaient plus anciennes, les microorganismes ne purent être colorés. Les granulations plus jeunes du poumon présentèrent à leur centre des zooglées de coccus.

M. Chantemesse résume ainsi ses observations:

« Au point de vue anatomique, on peut résumer en peu de mots les lésions que nous venons de décrire. Ces productions étaient formées par des infiltrations lymphoïdes accompagnées de dégénérescence vitreuse des tissus. Au centre des néoplasies jeunes, existait une accumulation microbienne qui avait été la cause de cette nécrose de coagulation et de la réaction inflammatoire. Avec l'ancienneté des lésions, la forme histologique variait un peu; la zone de démarcation avait une organisation plus ou moins apparente, suivant l'état de mort, de dégénérescence ou de disparition des microbes, mais la qualité de l'altération ne changeait pas; c'était toujours une suppuration chronique avec nécrose.

» Au point de vue pathologique, on ne peut douter qu'il s'agisse ici d'une maladie infectieuse et parasitaire. Son origine chez nos animaux par l'insertion, dans la cavité péritonéale, de fragments d'ouate contaminée; la marche des lésions qui ont atteint les ganglions mésentériques, la rate, le foie, en

dernier lieu le poumon, et enfin la présence de microorganismes au centre des granulations récentes, plaident en faveur de cette opinion.

» Nous croyons avoir observé la tuberculose zoogléique, telle que l'ont décrite Malassez et Vignal, Nocard, Eberth. »

M. Chantemesse, se livrant à des considérations générales, déclare que, théoriquement, il ne lui paraît pas impossible que l'homme soit atteint par une semblable maladie, et ajoute qu'on ne peut, d'après les lésions observées chez les animaux, induire ce que serait la tuberculose zoogléique chez l'homme, puisque la tuberculose vulgaire, ulcéreuse chez l'homme, peut tuer certains animaux sans leur donner des cavernes pulmonaires.

En 1888, sur un lapin qui dépérissait, EBERTH (1) trouva par hasard à l'autopsie des lésions péritonéales ressemblant à de la tuberculose. Au microscope, les nodules étaient formés de cellules de pus; on n'y trouvait pas de cellules géantes. En colorant avec le bleu de méthylène en solution potassique, on voyait au centre des nodules des amas de microbes que l'on aurait pu prendre à première vue pour des microcoques. Mais ils sont formés par des bâtonnets deux fois plus longs que larges, et deux ou trois fois plus épais que le bacille de la tuberculose. Ils présentent des condensations du protoplasma, tantôt on trouve un point à chaque extrémité, tantôt un point unique au milieu. Ils sont fréquemment disposés en chaînettes. On rencontrait, en outre, une variété un peu différente et pouvant facilement être prise pour un microcoque. Dans ce cas le bacille est plus court, sa largeur est les deux tiers de sa longueur.

Les procédés de Gram, d'Ehrlich, etc..., le colorent mal.

(1) Eberth, *Zur Bacillen der Pseudotuberculose des Kaninchens* (*Arch. für path. An. und Phy.*, Band CIII, Heft 3, p. 488).

C'est le réactif de Löffler, qui le colore le mieux (30 centimètres cubes de solution alcoolique concentrée de bleu de méthylène + 100 centimètres cubes d'une solution de potasse à 1/10000). Laisser de six à sept heures à colorer, laver à l'alcool, décolorer à l'acide nitrique.

Les conditions particulières dans lesquelles l'autopsie s'est faite n'ont pas permis de faire des cultures.

Jusqu'à ce moment, la généralité des auteurs s'accorde à reconnaître que, à côté de la tuberculose de Koch, il y a place pour la tuberculose zoogléique.

Cette dernière forme était la seule bien observée. Mais d'autres formes de tuberculose allaient surgir dans lesquelles on ne trouvait ni le bacille de Koch, ni les zooglées de Malassez et Vignal.

Le 5 juin 1887, en faisant l'autopsie d'un cobaye mort spontanément, MM. CHARRIN et ROGER (1) trouvèrent le foie et la rate de cet animal remplis de nombreuses granulations miliaires tout à fait semblables à celles de la tuberculose.

En l'absence du bacille de Koch, ils firent des cultures. Celles qui furent faites sur gélatine glycéinée restèrent stériles.

Au contraire, celles sur gélatine ordinaire présentèrent au bout de quarante-huit heures de petites colonies blanchâtres qui augmentèrent les jours suivants, sans liquéfier la gélatine.

Il fut reconnu que l'agar, la pomme de terre, le bouillon, étaient aussi d'excellents milieux.

Le microscope montra qu'il s'agissait d'un petit bacille long de 1 μ sur gélatine, de 2 μ sur pomme de terre.

(1) MM. Charrin et G.-H. Roger, *Première note sur une pseudo-tuberculose bacillaire* (in *Société de biologie*, 17 mars 1888).

Les recherches ont surtout porté sur les inoculations aux animaux.

Chez le lapin, l'inoculation donna naissance à une tumeur locale, caséuse, bientôt suivie d'un engorgement des ganglions correspondants. L'animal, très amaigri, succombait vers le treizième jour. A l'autopsie, la rate hypertrophiée était parsemée de granulations de volume variable. Dans le foie, les granulations étaient plus petites mais plus confluentes.

Dans le poumon et les reins, les lésions, quand il s'en trouvait, étaient plus discrètes. Les inoculations par les voies péritonéale et pleurale donnèrent les mêmes résultats, avec ceci de particulier que les premières ne donnèrent pas de péritonite, tandis que les secondes s'accompagnèrent d'une pleurésie séro-fibrineuse. Enfin l'inoculation intraveineuse tuait le lapin en deux ou sept jours, suivant la quantité de bouillon de culture injectée (de deux gouttes à un centimètre cube).

Chez le cobaye, et par des voies identiques, l'inoculation produisit sensiblement les mêmes résultats que chez le lapin.

Il sembla cependant que, chez le cobaye, la maladie ait eu une certaine tendance à donner des lésions locales. Ainsi, après inoculations péritonéales et pleurales, on vit de ces animaux succomber avec de fausses membranes sur le foie et la rate dans le premier cas, avec de la pleurésie dans le second, et pas la moindre lésion dans les viscères. Quelques cobayes guérissent même, après avoir eu le tubercule d'inoculation et le retentissement adénopathique.

Dans toutes les lésions, le nouveau bacille ne parvint pas à être coloré.

La souris se montra sensible à ce microbe ; le chien, le chat et l'âne lui résistèrent.

La conclusion du travail de MM. Charrin et Roger fut qu'ils avaient observé une tuberculose dont le microorga-

nisme différait et du bacille de Koch, et des zooglées de Malassez et Vignal. Ils comparèrent leurs préparations avec celles de Malassez et Vignal, et cette comparaison confirma leur opinion.

Parallèlement aux travaux de MM. Charrin et Roger, M. Dor avait fait quelques recherches dans le même sens. Deux semaines après la communication des précédents auteurs, M. Dor (1) adressa à l'Académie des sciences une note où il fit part de ses travaux.

Il a fait trente autopsies portant sur des lapins, des cobayes, des rats blancs.

Dix lapins étaient morts spontanément, les autres animaux après inoculation.

Tous avaient réalisé une maladie infectieuse, caractérisée par un nodule d'inoculation, un retentissement ganglionnaire, et par des granulations caséuses, de volume variable, siégeant dans la rate, le foie, quelquefois dans les reins, plus rarement dans les poumons.

Dans les cultures M. Dor trouva un bacille en chaînettes (strepto-bacille) qu'il jugea le même que celui de MM. Charrin et Roger. En inoculant les cultures, il n'arriva pas à reproduire la maladie; tandis qu'elle se reproduisait à tout coup en inoculant le suc des nodules caséux. M. Dor explique ce résultat en supposant qu'en cherchant à obtenir des cultures pures, il n'avait eu qu'une culture atténuée.

Mais M. Dor reprit ses expériences, et en rendit compte à la Société de biologie dans la séance du 12 mai 1888. Il avait retrouvé le même strepto-bacille, et, cette fois, avait pu reproduire la maladie en inoculant des cultures pures.

(1) L. Dor, *Pseudo-tuberculose bacillaire* (Académie des sciences, 3 avril 1888).

La durée d'évolution de la tuberculose strepto-bacillaire était plus courte ; mais les caractères anatomo-pathologiques de cette maladie étaient incapables de la distinguer de la tuberculose chronique.

Le strepto-bacille se cultiva très bien sur bouillon de bœuf salé, sur gélatine et sur pomme de terre. A part sa disposition en longues chaînettes dans le bouillon, ce bacille présenta bien des caractères communs avec celui de MM. Charrin et Roger. Sur gélatine, il prit une forme si courte qu'on aurait pu le prendre pour un microcoque.

Les cultures en bouillons présentèrent les premiers jours des petits flocons blancs qui se déposèrent bientôt au fond du tube.

L'agar glyciné ne permit pas le développement des colonies.

Au Congrès de la Tuberculose qui se tint à Paris en 1888, MM. CORNIL et TOUPET (1) signalent le fait d'une antilope morte d'une affection chronique et dont l'intestin présenta les lésions macro et microscopiques de la tuberculose. Il fut impossible de trouver le bacille de Koch. Les auteurs purent isoler une petite bactérie ovoïde, se colorant par la méthode de Weigert.

Au même Congrès, M. SOLLES (2) (de Bordeaux) annonce qu'il a trouvé dans des poumons humains tuberculeux un microbe particulier, n'ayant rien de commun avec le bacille de Koch, et se rapprochant plutôt du microbe de l'érysipèle. Inoculé au lapin et au cobaye, ce microbe déterminait une in-

(1) Cornil et Toupet, *Des pseudo-tuberculoses chez l'homme et les animaux* (Congrès de la Tuberculose. Paris, 1888).

(2) Solles, *De l'existence d'un organisme que présente le poumon tuberculeux de l'homme et qui n'est pas le bacille de Koch* (Congrès de la Tuberculose. Paris, 1888).

fection analogue à la véritable septicémie. Le sang de ces animaux fournit des cultures pures de ce microbe.

Pour notre part, nous ne serions pas éloignés de penser que M. Solles s'est trouvé en présence d'un vulgaire pyogène, qui, à l'origine et dans les lésions pulmonaires, se serait trouvé associé — le cas est très commun — avec le vrai bacille tuberculeux.

En 1889, M. NOCARD (1) examina le jetage d'une vache suspecte de tuberculose. La coloration d'Ehrlich ne décela pas de bacille. Ce jetage fut inoculé dans la peau de la cuisse, à deux cobayes (29 janvier 1889). En quelques jours, les points d'inoculation s'abcédèrent, et les ganglions voisins se tuméfièrent.

L'un des cobayes mourut le 12, l'autre le 15 février. Tous les viscères, le foie et la rate surtout, étaient farcis de tubercules volumineux. Dans ces tubercules, l'absence du bacille de Koch fut constatée.

Le bleu de méthylène en solution alcaline (Löffler) montra, au centre de quelques tubercules, des masses irrégulièrement arrondies, dont le contour était plus coloré que la partie centrale, dont l'aspect rappelait vaguement les zooglées de Mallassez et Vignal.

Avec la pulpe de la rate et le pus des ganglions, on fit des cultures et de nouvelles inoculations.

Ces inoculations furent faites dans le péritoine de deux cobayes. Ces animaux succombèrent quatre à cinq jours après les inoculations. L'autopsie montra une péritonite intense; le foie, la rate, l'épiploon, couverts d'exsudats membraneux, étaient farcis de granulations. Les poumons étaient intacts. Des coupes du foie et de la rate, colorées au bleu de Löffler

(1) Nocard et Masselin, *Sur un cas de tuberculose zooglée d'origine bovine* (C. R. de la Société de biologie, 9 mars 1889).

et décolorées par l'acide acétique à 1/100, firent voir des zoogléas parfaitement caractérisées.

Les tubes de gélatine et de gélose ensemencés donnaient, au bout de deux jours, une abondante culture de colonies arrondies, luisantes, peu saillantes, et reflétant par transparence une teinte bleu de ciel. La culture du microbe est des plus aisées ; tous les milieux, liquides ou solides, alcalins ou acides, semblent lui convenir.

Toutefois, sur pomme de terre la culture est plus lente et moins abondante. Le microbe pullule également au contact et à l'abri de l'air, et dans les deux cas est également virulent.

A l'état frais, la culture semble renfermer deux organismes différents : un microcoque légèrement ovale ; un court bacille à extrémités arrondies. Mais la culture sur plaques permet de constater qu'il s'agit, en réalité, de deux formes d'un seul et même microbe.

La forme micrococcique prédominait dans les bouillons alcalins et concentrés.

Dans les bouillons pauvres ou acides, le microbe s'allongeait et formait de longs chapelets de bacilles atteignant de 6 à 8 μ .

L'ensemencement de quelques gouttes de sang a toujours réussi, bien que l'examen de ce liquide, après coloration, n'ait donné aucun résultat.

Les inoculations des produits de n'importe quelle culture ont produit des effets identiques, que nous résumons d'après MM. Nocard et Masselin.

L'inoculation sous-cutanée tue en quinze ou vingt jours avec nodules dans le foie, la rate, les poumons. Il est difficile de mettre les zoogléas en évidence.

L'inoculation intraveineuse tue en trente-six ou quarante-huit heures, avec signes de péritonite, de pleurésie.

Le foie, la rate, sont farcis de tubercules que le microscope seul met en évidence.

Les zooglées se colorent d'une façon très intense.

L'inoculation péritonéale tue les animaux en quatre ou six jours, avec des lésions déjà décrites. Les zooglées prennent de la couleur la quantité nécessaire pour que leur étude soit facile.

MM. Nocard et Masselin terminaient ainsi leur communication :

« Cette communication tire son principal intérêt de ce fait que la lésion procède d'une vache suspecte de tuberculose. Toutefois, comme le jetage inoculé est un produit forcément impur, l'autopsie permettrait seule de savoir si la vache est tuberculeuse et si sa tuberculose est bacillaire ou zoogléique. »

M. Nocard parvint à se procurer cette vache et put l'examiner à loisir (1). Un nouvel examen du jetage, par le procédé d'Ehrlich, fut négatif. L'inoculation de ce jetage à quatre cobayes ne les empêcha pas de vivre en parfaite santé. On les sacrifia, mais aucun d'eux ne présenta le moindre tubercule.

M. Nocard se décida alors à sacrifier sa vache. Nulle part il ne trouva de lésions tuberculeuses. Seules, les petites bronches du lobe antérieur du poumon droit, un peu dilatées, contenaient du mucus concrété, à peu près pur.

L'examen histologique de ce mucus ne montra ni bacilles ni zooglées. L'inoculation de ce mucus à quatre cobayes n'eut pas plus d'effet sur ces animaux que l'inoculation du jetage. On les autopsia un mois après, mais ils ne présentèrent aucune lésion tuberculeuse ou autre.

« En somme, dit M. Nocard, dans ce cas, l'infection paraît avoir été accidentelle : ou bien la zooglée inoculée avait été recueillie, en même temps que le jetage, sur les naseaux de la vache suspecte, naseaux toujours couverts de poussières ;

(1) Société de biologie, 26 octobre 1889.

ou bien elle préexistait dans le vase qui a servi à l'expédition du jetage. »

Malgré l'incertitude du point de départ, nous avons cru devoir mentionner le fait de Nocard et Masselin.

Sans doute, être éclairé sur la provenance d'un microbe, est chose importante ; mais, ce qui n'est pas moins important, c'est de déterminer la qualité et la quantité du pouvoir pathogène de ce microbe, et c'est ce qui a été fait. L'observation de Nocard et Masselin apporte, par surcroît, une preuve de plus à cette idée — parfaitement admise d'ailleurs — que, pour un microbe, la banalité de sa provenance n'est nullement en rapport avec sa virulence.

En avril 1888, MM. GRANCHER et LEDOUX-LEBARD (1) étudiaient le pouvoir de filtration du sol. Sur une couche de terre, préalablement arrosée avec une culture du bacille de Koch, ils filtrèrent de l'eau stérilisée. Ils recueillirent le liquide filtré et s'en servirent pour des inoculations.

Un cobaye inoculé servit de point de départ à des inoculations en série. Les lésions des animaux de cette série furent mises en cultures, lesquelles servirent à de nouvelles inoculations.

Étude des cultures et du microbe. — Lesensemencements furent faits avec le foie et la rate.

Sur gélatine, glycinée ou non, les cultures apparurent au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures à 20°. Il en fut de même sur gélose, qu'elle fût ou non salée, sucrée ou glycinée. Le sérum parut un milieu favorable. Sur pomme de terre, la culture n'apparut qu'après plusieurs jours. Sur plaques de gélatine et d'agar, les colonies prirent l'aspect de

(1) Grancher et Ledoux-Lebard, *Recherches sur la tuberculose zoogléique* (*Archives de médecine expérimentale*, 1889).

gouttes de cire blanche. Elles cessaient rapidement de croître.

Dans les divers bouillons il se formait, à la surface, des pellicules qui tombaient plus tard au fond du liquide.

Le microbe se montra manifestement aérobie.

Dans de jeunes cultures, les microbes, examinés dans une goutte de solution aqueuse de fuchsine, se montrèrent sous forme de bâtonnets longs de 1 à 2 μ , arrondis à leurs extrémités, réunis en masses ou zooglées, disposés en chapelets parallèles ou s'entrecroisant sous des angles divers.

Dans les plus vieilles cultures, les zooglées se désagrégeaient, les bâtonnets devenaient plus courts, et se transformaient en microcoques ovoïdes très mobiles.

On trouvait aussi quelques bacilles allongés, offrant à leur centre un léger étranglement. Dans les bouillons boriqués à 2 ou 3 pour 1000, les bacilles atteignaient 4 à 5 μ de longueur.

La température de 20° C se montra la plus favorable. Les colonies qui poussaient à 30° et à 37° semblaient plus précoces, mais subissaient bientôt un arrêt de développement. Mais elles ne perdaient pas, nécessairement, fécondité et virulence; puisque telle culture à 37°, stérile sur agar, fut fertile sur bouillon; que telle autre culture stérile sur l'agar et dans le bouillon, se montra virulente pour le lapin.

Anatomie pathologique. — Le premier cobaye inoculé fut le premier terme d'une série de quatre passages successifs de cobaye à cobaye. Tous ces animaux, inoculés dans l'abdomen, moururent en quatre et sept jours, avec de la péritonite et des granulations miliaires du foie et de la rate. Les coupes portant sur les lésions furent colorées par la méthode de Malassez et Vignal, ou par celle de Kühne, au bleu de méthylène. L'examen porta surtout sur le foie. Les zooglées occupaient les capillaires des lobules et les travées hépatiques, et pouvaient faire irruption jusque dans les vaisseaux portes.

Quel que fût son siège ou sa forme, la zooglée était constituée par de courts bacilles à extrémités arrondies et par des microcoques. Ces éléments étaient disposés bout à bout et formaient de longs filaments enchevêtrés. Comme les cultures à leur plein développement, les lésions présentèrent donc simultanément des bacilles et des microcoques, mais elles présentèrent en outre la disposition en long chapelet, qu'on n'avait pas observée dans les cultures, disposition qui parut propre à la vie parasitaire du microbe.

Les tubercules zoogléiques observés étaient semblables, histologiquement, aux tubercules bacillaires de Koch. Ils étaient du type lymphoïde. Mais la réaction du tissu hépatique pouvait, dans certains cas, ne pas aboutir au tubercule; et une lésion apparut plus constante que la néoformation.

C'était une dégénération des tissus envahis par le microbe, connue sous le nom de dégénérescence vitreuse. Ces zones de dégénération étaient caractérisées par la teinte jaune paille ou cireuse des cellules qui ne fixaient plus le bleu de méthylène, avec ou sans disparition des noyaux.

Les zooglées étaient tantôt à la périphérie de ces zones dégénérées, tantôt à leur centre; dans certaines, la zooglée avait disparu: la dégénération existait seule; on ne trouvait plus trace de microbe.

Expériences d'inoculation. — Plusieurs cobayes inoculés servirent de premier terme à plusieurs séries de quatre à dix passages. Ces inoculations montrèrent dans toutes les séries le même phénomène, phénomène déjà constaté par Malassez et Vignal. C'était la disparition de la zooglée. Dans les granulations tuberculeuses on ne trouvait plus que des microcoques ou des courts bacilles disséminés, et des chapelets composés d'un très petit nombre d'articles. Cette variation dans l'assemblage des microbes par les passages successifs aux animaux, se conservait dans les cultures et parfois s'y accen-

tuait. Grancher et Ledoux-Lebard, déjà convaincus, malgré ce pléomorphisme, qu'il ne s'agissait que d'un seul et même microbe, consolidèrent cette opinion par d'autres expériences. Ils inoculèrent à des lapins et des cobayes des cultures sans zoogléées, mais renfermant seulement des microbes disséminés. La maladie qui suivit se montra identique, par son évolution et ses lésions, à celle produite par l'inoculation des cultures exclusivement zooglées.

MM. Grancher et Ledoux-Lebard, comparant leur tuberculose avec celle décrite par Charrin et Roger, n'y trouvèrent qu'une seule différence : l'impossibilité où ces derniers auteurs s'étaient trouvés de déceler le bacille dans les tissus. Cette impossibilité n'était pas absolue, puisque, dans des lésions produites par des cultures de MM. Charrin et Roger, Grancher et Ledoux-Lebard parvinrent à mettre le bacille en évidence par le procédé de Kühne. L'identification des deux maladies n'était pas encore complète.

En effet, Charrin et Roger avaient obtenu d'emblée la forme bacillaire disséminée, tandis que Grancher et Ledoux-Lebard n'avaient obtenu cette forme qu'après la forme zooglée.

Et si de la zooglée on passait très naturellement et sans artifices au bacille disséminé, le passage inverse du bacille à la zooglée restait à trouver. Ce desideratum fut bientôt comblé.

Grancher et Ledoux-Lebard (1) reprirent leurs expériences. Dans des cultures vieilles de quelques jours à 40° dans du bouillon peptoniséensemencé avec leur bacille, ils retrouvèrent des zoogléées manifestes.

Il n'y eut pas que la température qui fût capable d'opérer ce passage, puisque, après ensemencement de bacilles, ils re-

(1) Grancher et Ledoux-Lebard. *La tuberculose zooglée* (*Archives de médecine expérimentale*, 1890, p. 589).

trouvèrent la zooglée dans un bouillon sucré avec 4 à 8 grammes pour 100 de sucre candi.

Il est juste d'ajouter que ces cultures avaient perdu leur virulence.

Par inoculation chez le cobaye, en partant de leur bacille ou de celui de Charrin et Roger, ils obtinrent encore la transformation en zooglées, à condition toutefois de mettre au préalable ces bacilles en culture dans la solution de Nœgeli(1).

De tout ce qui précède, Grancher et Ledoux-Lebard conclurent que leur tuberculose zoogléique, qu'ils avaient déjà identifiée à celle de Malassez et Vignal, devait également être identifiée à celle de Charrin et Roger.

Nous verrons dans le chapitre réservé à la discussion générale ce qu'il faut penser de cette opinion.

En 1889, M. NOCARD(2) eut l'occasion d'étudier une épizootie de tuberculose zoogléique qui dépeuplait un clapier de lapins. Plus de trente de ces animaux étaient morts successivement.

L'examen histologique, l'aspect des cultures, et les résultats de l'inoculation sous-cutanée, intra-péritonéale et intraveineuse, démontrèrent qu'il s'agissait bien de tuberculose zoogléique.

M. Nocard se livra à des recherches comparatives sur quatre microbes pseudo-tuberculeux.

1° Celui dont l'origine, douteuse il est vrai, était dans le jetage de la vache dont il a été précédemment question ;

(1) Solution de Nœgeli :

Eau.....	100 grammes.
Tartrate d'ammoniaque.....	1 —
Phosphate bipotassique.....	0,1 décigrammes
Sulfate de magnésie.....	0,02 centigrammes
Chlorure de calcium.....	0,01 —

(2) Nocard, *Sur la Tuberculose zoogléique* (Société de biologie, 26 octobre 1889).

2° Celui des lapins, qui faisait l'objet de la présente note;

3° Celui de MM. Charrin et Roger;

4° Celui de M. Dor.

Avec une culture de chaque microbe (culture dans le bouillon de veau peptonisé à 1 pour 100, après quarante-huit heures de séjour à l'étuve à 35°), j'inoculai le même jour :

1° Deux lapins (A), par injection intra-veineuse;

2° Deux lapins (C), par injection sous-cutanée;

3° Deux cobayes (A), par injection intra-péritonéale;

4° Deux cobayes (B), par injection sous-cutanée.

Chaque animal reçut cinq gouttes de culture.

Tous les lapins A ont succombé pendant la nuit du deuxième au troisième jour qui a suivi l'inoculation; tous avaient de la péritonite et de la pleurésie; chez tous, les parenchymes, normaux en apparence, ont présenté sur la coupe, après coloration au bleu de Löffler ou de Kühne, des myriades de tubercules microscopiques, gorgés de zooglées colorées d'une façon intense; il était impossible d'établir la plus petite différence entre les lésions de l'un ou de l'autre sujet.

Tous les cobayes A sont morts du cinquième au sixième jour, avec les mêmes lésions péritonéales, le même boudin épiploïque, le même piqueté blanchâtre du foie et de la rate; — chez tous l'examen des coupes, après coloration, a montré des tubercules bien constitués avec, au centre, des zooglées dont la périphérie seule était fortement colorée.

Enfin tous les lapins et les cobayes B sont morts du quinzième au vingt-quatrième jour, sans qu'on pût attribuer une action plus rapide à telle ou telle culture; tous présentaient, à l'autopsie, des lésions identiques: tuberculisation intense du foie, de la rate et des poumons.

A l'examen histologique, il était extrêmement difficile d'y mettre en évidence quelques zooglées, à peine colorées à la périphérie.

D'autre part, l'aspect des cultures en milieux liquides ou solides, étant absolument le même pour chacun des quatre microbes d'origine distincte, je suis conduit à me ranger à l'opinion de MM. Grancher et Ledoux-Lebard: « Les pseudo-tuberculoses observées chez les cobayes et chez les lapins, par MM. Charrin et Roger, par M. Dor et

par moi, sont les pseudo-tuberculoses zoogléiques identiques à celle de MM. Malassez et Vignal. »

PFEIFFER(1) est parvenu à cultiver à l'état pur le bacille de l'affection déjà connue par les travaux d'Eberth, de Malassez et Vignal, qui ressemble d'ailleurs davantage à la morve qu'à la tuberculose; ensuite il a reproduit l'affection, en inoculant le bacille, et constaté sa présence dans les tissus des animaux inoculés.

Ces bacilles sont courts et épais; ils se groupent volontiers au nombre de deux ou de plusieurs, s'entourent d'une mince couche transparente et sont immobiles. Ils croissent sur l'agar, la gélatine, le bouillon, le lait, les pommes de terre neutralisées. Ils sont tués par la dessiccation et par la chaleur au-dessus de 60°.

Sont sensibles aux effets de ce bacille: les lapins, les souris grises et blanches, les hamsters, les cobayes et les lièvres.

Sont réfractaires: les chevaux, les chèvres, les mulots, les campagnols, les chiens, les chats, les hérissons, les poules et les pigeons.

L'infection peut avoir lieu par inoculation, inhalation et ingestion. Ces bacilles ne se colorent pas par la méthode de Gram.

Dans la discussion, Bollinger dit qu'il lui paraît probable que la prétendue syphilis du lièvre est une affection analogue ou même identique.

M. J. COURMONT(2), faisant des recherches sur la tubercu-

(1) Pfeiffer (de Wiesbaden), *Ueber den Bacillus der Pseudotuberculose bei Nagethieren* (rongeurs) (*Berl. klin. Woch.*, n° 42, p. 925, 21 octobre 1889).

(2) J. Courmont, *Sur une nouvelle tuberculose bacillaire d'origine bovine (Etudes sur la tuberculose de Verneuil, 1890).*

lose bovine, reçut, au mois de décembre 1888, un paquet de gros tubercules appendus à la plèvre d'un bœuf. Il rechercha d'abord les bacilles de Koch, mais ne les trouva pas.

Il fit alors des cultures et des inoculations.

L'ensemencement fut fait dans du bouillon de veau salé peptonisé et additionné de glycérine. Dès le lendemain la moitié des ballons étaient troublées, transformés en cultures pures d'un petit bacille; le bacille de Koch était toujours absent.

Huit lapins et huit cobayes reçurent sous la peau de la cuisse des fragments de ces tubercules. Les cobayes moururent tous du quatrième au huitième jour de l'inoculation.

A l'autopsie, on nota une hypertrophie de la rate et une infiltration considérable du membre inoculé. Le sang du cœur futensemencé; les ballons se troublèrent en vingt-quatre heures, et les cultures furent inoculées à deux cobayes. Ces animaux moururent ensemble huit jours plus tard. Ils étaient porteurs d'un abcès caséux énorme remplissant toute la cuisse inoculée et d'une rate hypertrophiée, sans aucune autre lésion. Le sang de ces animauxensemencé donna des cultures qui, inoculées à d'autres cobayes, donnèrent toujours le même résultat.

Deux des lapins moururent dix-huit jours après l'inoculation. Très maigres, ils avaient un petit abcès local caséux, une rate énorme, un foie farci de petits tubercules; les poumons étaient indemnes. Pas de bacille de Koch.

Le sang,ensemencé, donna des cultures pures du même bacille que celui trouvé dans le sang des cobayes.

Quatre autres lapins (il en mourut six sur huit) succombèrent avant le quatre-vingtième jour de l'inoculation, avec les mêmes lésions.

En somme, huit cobayes étaient morts rapidement sans tubercules, et six lapins étaient morts, à des échéances variables, avec une belle éruption de tubercules localisée au foie.

Toujours le bacille de Koch cédait la place à un autre bacille qui se retrouvait dans les tubercules et dans le sang.

Du tubercule de lapin inoculé au lapin et au cobaye produisit toujours les mêmes résultats : Les lapins mouraient en vingt-cinq à quarante jours toujours tuberculeux ; les cobayes mouraient avant une semaine, le sang peuplé de bacilles, mais sans lésion tuberculiforme, même microscopique. Pour expliquer ce fait, M. Courmont supposa que, l'organisme du cobaye étant trop sensible, l'animal succombait avant que les tubercules aient eu le temps de s'édifier.

Mais il devait bientôt abandonner cette explication, quand il constata : 1° que des cobayes pouvaient succomber en cinquante jours sans tubercules ; 2° que des cobayes pouvaient mourir en cinq jours avec une tuberculose confluente du foie.

Ce dernier résultat fut atteint par l'inoculation chez le cobaye d'une culture du vingtième jour. Des lapins furent également inoculés avec cette même culture.

Cette fois, les rôles furent renversés. Les cobayes moururent parfaitement tuberculeux ; les lapins succombèrent avec de l'hypertrophie splénique, mais sans lésion spécifique.

Le rat blanc, inoculé avec des tubercules de cobaye, devint tuberculeux ; le pigeon resta réfractaire.

En somme, on se trouvait en présence d'un microbe pathogène qui, outre ses qualités virulentes, possédait, suivant le moment de son évolution, la propriété tuberculigène pour telle ou telle espèce.

Ce microorganisme, mis en culture, végéta très bien dans tous les milieux liquides et solides, glycérinés ou non.

Il avait des limites de température assez étendues, et il était indifféremment aérobie ou anaérobie.

Les cultures en bouillon de $+20^{\circ}$ à $+46^{\circ}$ se troublaient en vingt-quatre heures. Au bout de dix jours, le liquide devenait limpide et un flocon jaunâtre se déposait au fond du ballon.

Dans les préparations fraîches et faiblement colorées des jeunes cultures, M. Courmont vit dans le champ du microscope une multitude de petits bacilles très rapprochés les uns des autres, courts et larges ; deux fois plus longs que larges. Chaque extrémité était occupée par un noyau, tandis que la partie médiane, légèrement étranglée, semblait être constituée par une zone claire. Ces bacilles, très mobiles, étaient absolument indépendants ; il fut impossible de constater la disposition par deux ou en chaînettes.

Dans les cultures qui avaient poussé à de hautes températures, on trouva, à côté des éléments que nous venons de décrire, des bacilles beaucoup plus allongés, dix fois plus longs que larges, et présentant sur toute leur étendue une série de condensations protoplasmiques.

En culture sur gélatine-peptone, le bacille pousse également bien, sans jamais liquéfier. Sur pomme de terre, les colonies forment un amoncellement crémeux couleur café au lait.

Dans les lésions animales, les bacilles étaient plus longs que ceux des cultures. Dans les tubercules, les noyaux terminaux étaient plus nets, et ils avaient une longueur quadruple de la largeur. Dans la sérosité des œdèmes locaux, ils étaient sept ou huit fois plus longs que larges, et se réunissaient quelquefois par deux bout à bout.

Ce bacille fixait tous les colorants, mais avec très peu d'énergie. Aussi la méthode de Gram décolorait-elle rapidement les préparations. Les méthodes de coloration spéciales au bacille de Koch ne donnèrent aucun résultat.

En 1890, ZAGARI (1), en inoculant à des cobayes de la matière supposée charbonneuse, a déterminé chez ces cobayes une infection à marche rapide, dont les lésions ressemblaient à

(1) *Fortschritte der Medicin*, août 1890.

celles de la tuberculose vulgaire ; l'examen microscopique permit d'y trouver un court bacille, qui paraît identique à l'organisme pathogène de la pseudo-tuberculose.

La même année, PARIETTI (1) a décrit, sous le nom de pseudo-tuberculose, une forme de pyémie due à un microbe spécial. En inoculant un lapin avec du lait, il détermina chez lui une intoxication mortelle en neuf jours. Au point d'inoculation on trouva un abcès caséeux ; le foie et la rate étaient tuméfiés, farcis de petis infarctus blanchâtres, les ganglions inguinaux et mésentériques gonflés, les poumons indemnes. Le liquide des infarctus et de l'abcès, traité au bleu de méthylène par la méthode de Löffler, montra des colonies de petits bacilles dont on put faire des cultures et des réinoculations. Sur la gélatine et l'agar, ces cultures avaient l'aspect de celles du bacille d'Ehrlich, mais jamais elles ne liquéfient la gélatine. Elles sont toxiques pour les lapins et les cobayes, et même pour les chiens ; les souris résistent.

Le microorganisme ainsi obtenu varie suivant son mode de culture. Sur la pomme de terre il est long, et ressemble au bacille tuberculeux ; dans le bouillon et la gélatine, il est infiniment plus petit. Sa caractéristique est l'odeur fétide que présentent toutes ses cultures.

L'auteur ignore le rôle qu'a pu jouer le lait dans cette infection.

Au commencement de l'année 1889 on apporta à M. LEROY (2), des pièces provenant d'une vache tuberculeuse, abattue par

(1) Emilio Parietti, de la *Pseudo-tuberculose* (*Centralblatt f. Bakteriol.*, 30 oct. 1890).

(2) Leroy, profess. à la Fac. de Lille, *Recherches bactériologiques à propos d'une tuberculose bovine atypique* (*Études sur la tuberculose de Verneuil*, 1891, p. 1).

mesure sanitaire. Les altérations caséuses tuberculeuses étaient considérables et des plus caractéristiques dans les poumons, les reins, la rate, les ganglions bronchiques et mésentériques.

Le bacille de Koch, cherché, ne fut pas trouvé, et M. Leroy eut alors recours à l'expérimentation sur le lapin.

Deux de ces animaux reçurent de cette matière tuberculeuse, l'un dans la chambre antérieure de l'œil, l'autre dans la paroi abdominale.

Ces inoculations furent pratiquées le 28 février 1889.

Sur le lapin à inoculation abdominale, la cicatrice, après l'ablation des fils de suture de la plaie, ne se fit pas complètement; il resta un pertuis assez étroit par où s'écoulait une matière collante et visqueuse. A partir du 9 mars, il se développa dans le voisinage de cette cicatrice une tumeur grosse comme une noisette, qui s'ulcéra bientôt. Cette tumeur fut enlevée pour servir aux recherches microscopiques et pour faire des cultures. La plaie d'ablation se referma, se cicatrisa. Comme cinq mois plus tard l'animal maigrissait rapidement, M. Leroy l'examina et trouva sur la peau de l'abdomen et du thorax une trentaine d'abcès caséux, à pertuis plus ou moins larges, par où s'écoulait une matière caséuse épaisse et verdâtre. Malgré cela, l'animal se remit, engraisa, et resta en bonne santé jusqu'au 2 janvier 1890. Il mourut à cette date par suite de la négligence du gardien chargé de le soigner.

L'autopsie fut négative; l'examen le plus minutieux du foie, du poumon, de la rate, des reins, des ganglions et des séreuses, ne put révéler aucune lésion qui, de près ou de loin, ressemblât à la tuberculose.

Le lapin inoculé dans la chambre antérieure mourut dans les derniers jours de décembre 1889. A l'autopsie, on ne trouva du côté de l'œil aucune trace de ramollissement, mais le globe oculaire était considérablement diminué de volume.

Ce fut, en somme, une inflammation de l'œil caractérisée par une production caséuse suivie de phénomènes de régression sur place. Les organes thoraciques et abdominaux étaient indemnes de toute lésion tuberculeuse.

Nous avons dit que le contenu de la tumeur abdominale enlevée devait servir à des recherches microscopiques et à faire des cultures.

Les recherches par la méthode d'Ehrlich ne parvinrent pas à mettre en évidence le bacille de Koch.

Par la safranine et le Gram ioduré, on remarqua des figures de karyokinèse et des amas de microbes en quantités innombrables.

Ces microbes furent isolés avec grande facilité. Sur agar simple, ou agar glyceriné, ils se présentaient en colonies rondes, d'un peu plus d'un millimètre de diamètre, d'aspect tout à fait blanc et ne présentant aucune saillie. Ces cultures se développaient du jour au lendemain à la température de 39°; sur pomme de terre, l'aspect des cultures était gris.

La recherche du bacille de Koch dans les produits de culture resta toujours infructueuse.

Le brun de Bismarck montra des bacilles assez gros, colorés en jaune brunâtre.

Le bleu de méthylène donna de meilleurs résultats et permit d'établir les caractères morphologiques de ce microbe.

L'examen microscopique des cultures sur agar fit voir deux sortes d'éléments figurés, entremêlés; c'était des microcoques et des bacilles.

Les microcoques se montrèrent, soit isolés, soit par groupes.

Les bacilles plus ou moins longs semblaient formés d'articles; quelques-uns présentaient à leurs extrémités une tête arrondie (haltères).

Les cultures sur pomme de terre ne montrèrent que des

microcoques en abondance réunis en gros amas zoogléiques.

Donc, en se servant des produits d'une vache considérée comme tuberculeuse, Leroy avait observé une maladie infectieuse et inoculable, caractérisée par la présence d'un micro-organisme à morphologie variable— microcoque zooglées, bacille — et différenciée de la tuberculose vulgaire par sa tendance à se localiser et à ne se généraliser jamais.

Antérieurement à cette note, M. Leroy (1) avait eu l'occasion d'observer, quelques jours avant la mort, chez un homme atteint de myélite centrale ascendante, la formation d'un abcès caséeux à la marge de l'anus. L'examen bactériologique lui démontra qu'il ne s'agissait pas de tuberculose commune, et il supposa qu'il avait eu affaire à une tuberculose atypique.

M. LEDOUX-LEBARD (2) étudia sur le cobaye la pseudo-tuberculose par ingestion. Il se servit à cet effet de cultures de zooglées et de cultures du microbe de MM. Charrin et Roger. Il put constater que la maladie évoluait, tantôt avec une forme aiguë, tantôt avec une forme lente.

Dans la forme aiguë, la mort arrivait au bout d'une ou deux semaines. Les lésions consistaient surtout en l'hypertrophie et le ramollissement des ganglions abdominaux et en une éruption granuleuse de l'intestin et du foie. Ces granulations avaient surtout leur siège d'élection sur le cœcum. Le rein et les poumons ne présentaient rien d'anormal.

Dans la forme lente, la mort, quand elle survenait, n'arrivait qu'après plusieurs semaines. Les lésions intestinales étaient ordinairement bien réduites; au cœcum, elles affec-

(1) Leroy, *Myélite aiguë ascendante centrale* (*Tribune médicale*, 23 janvier 1890).

(2) Ledoux-Lebard, *Infection pseudo-tuberculeuse par les voies digestives* (in *Études sur la tuberculose de Verneuil*, 1891, p. 12).

taient l'apparence de petites plaques caséuses. Les lésions dominantes siégeaient dans le foie et dans les ganglions de l'abdomen.

Le groupement cellulaire de ces pseudo-tubercules n'offrit rien de particulier, si ce n'est l'absence ordinaire des cellules géantes; les granulations étaient du type lymphoïde.

Dans les deux formes, rapide ou lente, la méthode de Kühne ne put mettre en évidence le microbe pseudo-tuberculeux, soit dans l'intestin, soit dans le foie.

Ledoux-Lebard attribua ce fait à ce que, le microbe ayant traversé l'intestin, ce passage avait pu modifier sa vitalité et par conséquent sa colorabilité.

Ledoux-Lebard termina cette étude en comparant entre elles les voies d'absorption, au point de vue de la rapidité et de la certitude de l'infection. Il a donné la classification suivante établie dans l'ordre décroissant : 1° inoculation dans le sang; 2° voies respiratoires, inoculations intra-trachéales; 3° inoculation péritonéale; 4° inoculations sous-cutanées; 5° ingestion.

Voici maintenant une des plus intéressantes observations que nous ayons pu recueillir. Ici se trouvent réunies à la fois la clinique, la bactériologie et l'expérimentation. Nous transcrivons en entier cette observation due à MM. DU CAZAL et VAILLARD (1), du Val-de-Grâce :

Au mois de mai 1890, a succombé dans le service de l'un de nous un malade atteint d'une affection aussi singulière par ses symptômes et son évolution que par la nature et la localisation des lésions qui la caractérisaient.

Au foyer de celles-ci existait à l'état de pureté un bacille spécial

(1) Du Cazal et Vaillard, *Sur une maladie parasitaire de l'homme transmissible au lapin* (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1891).

dont les cultures, inoculées au lapin, ont déterminé sur cet animal la reproduction à peu près exacte des altérations observées chez l'homme.

Cette affection, de cause microbienne, ne paraissant correspondre à aucune des maladies actuellement décrites en pathologie humaine, nous avons cru utile d'en donner mention.

Nous relaterons d'abord l'observation clinique et les détails de l'autopsie, puis les recherches bactériologiques et expérimentales auxquelles le fait a donné lieu :

« M. P..., âgé de trente-trois ans, médecin de deuxième classe de la marine, entre à l'hôpital du Val-de-Grâce, le 28 avril 1890.

» C'est un homme exceptionnellement fort et vigoureux ; il est très gras et présente en même temps des masses musculaires herculéennes.

» M. P... a eu, étant aux colonies, il y a plusieurs années, une dysenterie qui a plusieurs fois récidivé.

» Il se plaint de souffrir depuis longtemps d'une dilatation de l'estomac, qui a été, dans ces derniers temps, très améliorée par des prises de naphtol.

» Le malade s'est senti plus souffrant vendredi 25 avril ; il a pris le lit le 26. Le 29, se sentant plus mal, il a fait prier un de ses collègues de venir le voir ; celui-ci, trouvant son état assez alarmant, demande son admission immédiate à l'hôpital du Val-de-Grâce. Nous voyons M. P... pour la première fois, ce même jour à trois heures. Il est très agité, ne pouvant trouver dans son lit aucune position satisfaisante, et nous dit n'avoir pu dormir depuis deux jours. Son œil est brillant ; son pouls est plein et large. Sa langue est blanche sans rougeur sur les bords.

» Pas de céphalalgie proprement dite, mais cependant le malade dit que sa tête est lourde. Température axillaire : 38°3.

» Les viscères abdominaux paraissent avoir leurs dimensions normales ; pas d'apparence de dilatation stomacale.

» A la palpation, le ventre ne présente qu'un peu de sensibilité sans localisation précise ; il y a un peu de diarrhée depuis deux jours, et le malade se plaint très vivement de tranchées extrêmement violentes et douloureuses.

» L'auscultation ne révèle rien dans les poumons ; le malade ne tousse pas et n'a jamais toussé. Aucun trouble apparent du côté du cœur.

» Le lendemain matin, 29 avril, le malade se sent mieux. Température : 38°4. La langue est toujours blanche et épaisse ; la bouche extrêmement sèche. Un ipéca, administré la veille, n'a pas provoqué de vomissements, mais a déterminé une diarrhée abondante qui persiste encore. Le ventre est modérément ballonné et un peu sensible dans toute son étendue.

» Insomnie et agitation très grande.

» Température du soir : 37°8.

» 30. — Le malade se plaint de n'avoir pas fermé l'œil de la nuit, qu'il a passée dans une agitation extrême.

» La bouche et la langue sont sèches, la soif extrêmement vive. La diarrhée persiste ; trois garde-robes pendant la nuit.

» La miction devient difficile et même un peu douloureuse.

» Le ventre n'est pas plus ballonné que la veille, mais il est plus sensible ; cette sensibilité, tout en étant générale, est cependant plus vive au niveau du fond de la vessie ; elle l'est, au contraire, beaucoup moins au niveau des fosses iliaques et du creux épigastrique.

» Temp. : matin, 38°1 ; soir, 39°3.

» Dans la soirée, l'état est sensiblement le même. Le 1^{er} mai, à la visite du matin, le mal a fait, depuis la veille, des progrès effrayants. L'aspect du malade est celui d'un cholérique à la période algide, ou d'un homme succombant à un empoisonnement. Après avoir subdéliné pendant la nuit, il est aphone, la face est couverte de sueurs visqueuses, les yeux sont enfoncés dans les orbites, qui ont pris une couleur bistre foncée ; les mains sont glacées ; le pouls absolument imperceptible.

» Le ventre est extrêmement ballonné dans toute son étendue, comme la veille ; mais, plus que la veille encore, cette sensibilité est beaucoup plus vive quand la pression porte au niveau du fond de la vessie.

» Temp. : matin, 39°3 ; soir, 39°6.

» Vers cinq heures du soir, le malade succombe presque subitement.

» *Autopsie.* — Faite le 3 mai, trente-six heures après la mort.

» *Thorax.* — Les organes thoraciques ne présentent aucune altération.

» *Abdomen.* — La paroi abdominale est tapissée d'une couche adi-

peuse sous-cutanée de 3 centimètres d'épaisseur; l'épiploon est également surchargé de graisse. Sur toute l'étendue du péritoine pariétal sont disséminés des nodules blanc jaunâtre, arrondis, à peine saillants, de consistance molle, dont le volume varie depuis celui d'un grain de millet jusqu'à celui d'une lentille. Ces petites tumeurs, bien limitées à leur pourtour, siègent sous le péritoine ou dans l'épaisseur même de la séreuse; elles contiennent une substance caséiforme, blanc jaunâtre, onctueuse et grasse au toucher, rappelant celle que l'on trouve dans les kystes dermoïdes. En dehors des points lésés, la séreuse ne présente aucune modification apparente.

» Des nodules identiques, mais plus abondants encore, se retrouvent sur le mésentère et le grand épiploon; la lame postérieure de ce dernier en est, pour ainsi dire, criblée. La confluence de ces nodules augmente d'une manière très sensible à mesure qu'on se rapproche du pancréas. Leur nombre total peut être évalué à plusieurs milliers. En arrière du grand épiploon, les anses intestinales sont agglutinées par un exsudat fibrineux, récent, indice d'une péritonite subaiguë localisée.

» Le pancréas est augmenté de volume et induré. A la coupe, la trame conjonctive paraît épaissie; elle est, en outre, parsemée de foyers nodulaires absolument semblables, par leur forme générale et leur contenu, à ceux qui existent sur le péritoine.

» Au niveau de la tête de l'organe, un de ces foyers a acquis le volume d'une grosse noisette; son centre est occupé par une matière puriforme, blanc jaunâtre.

» La substance glandulaire ne paraît pas altérée à l'œil nu; les nodules signalés siègent exclusivement dans le tissu conjonctif constituant de la glande.

» Les ganglions mésentériques sont légèrement tuméfiés et rouges.

» Le foie est un peu congestionné; dans son épaisseur existe un noyau du volume d'une noisette, à contenu caséiforme blanc jaunâtre, semblable à celui des nodules péritonéaux. La rate et les reins sont normaux.

» L'estomac, non dilaté, ne montre aucune altération; l'intestin, examiné dans toute sa longueur, paraît absolument sain. »

Les seules lésions constatées se résument donc dans une éruption confluente de nodules spéciaux, d'aspect caséiforme, sur presque toute l'étendue de la séreuse péritonéale, et dans l'infiltration du pancréas par des tumeurs de même nature, plus volumineuses en ce point que

partout ailleurs ; il semble que cet organe ait été le siège primitif de l'affection, qui, de là, se serait étendue au péritoine pariétal, au mésentère et à l'épiploon.

Le foie, peu atteint, n'a présenté qu'un seul foyer de la même lésion. Enfin, une péritonite subaiguë récente faisait adhérer entre elles quelques anses intestinales.

Examen des nodules à l'état frais, et sur les coupes après durcissement. — Le contenu des nodules péritonéaux ou pancréatiques, examiné à l'état frais, est formé par une matière amorphe caséo-graisseuse, ne contenant aucun élément cellulaire bien distinct.

La coloration par le bleu de Löffler y montre l'existence de quelques bacilles courts, un peu plus longs que larges, à bouts arrondis, prenant mal la couleur et se décolorant par le procédé de Gram. Tous lesensemencements faits avec le contenu de ces nodules ont donné lieu au développement d'un même bacille dont les caractères seront décrits ci-dessous.

Les coupes intéressant le pancréas ont été surtout utilisées pour l'étude histologique des lésions. Sur les préparations colorées par le micro-carminate d'ammoniaque, les foyers caséiformes constatés dans cet organe à l'autopsie se distinguent aisément. Ils sont, en général, de forme irrégulière et disposés suivant la direction des travées conjonctives ; leur siège est, en effet, dans la trame cellulaire du pancréas, mais leurs limites empiètent parfois sur le tissu glandulaire, qui se trouve alors intéressé dans l'altération. La partie centrale de ces foyers en voie de désagrégation est constituée par un amas de leucocytes incolores et de débris cellulaires teints ou non par le carmin. A la périphérie de cette portion centrale, se dispose un réticulum fibroïde, à travées épaisses, circonscrivant des mailles inégales, remplies de leucocytes dégénérés, sans noyau distinct, réfractaires à la coloration, ou bien uniformément teints en rouge vif par le carmin, et d'aspect vitreux. Les vaisseaux compris dans l'une et l'autre zone présentent des parois épaissies, comme vitrifiées ; leur cavité est obliterée par un thrombus homogène, également vitreux. En dehors des points restreints, où les acini sont impliqués dans cette mortification des éléments, le tissu glandulaire ne présente aucune altération appréciable. Les lésions constatées se résument donc dans des foyers de nécrose, offrant tous les caractères de la nécrose de coagulation.

A l'examen des préparations colorées au bleu de Löffler et vues à un faible grossissement, les points nécrosés se dessinent comme des

taches claires, teintées en bleu très pâle, quelquefois même incolores. Sur ce fond tranchent des îlots ou des traînées vivement colorées en bleu, et qui, à un fort grossissement, apparaissent constituées par des agglomérations de bacilles. Ceux-ci abondent surtout au centre du foyer de nécrose ; tantôt ils s'y présentent en amas considérables, cohérents, isolés ou reliés entre eux, tantôt ils sont infiltrés dans la masse des éléments mortifiés, sous forme de traînées plus ou moins confluentes. Sur toutes les préparations, le nombre des bacilles est considérable au centre des foyers nécrosés. Ils existent aussi, mais beaucoup moins nombreux, dans le réseau fibrinoïde de la périphérie, et ils y sont plutôt infiltrés que groupés en amas. Leur présence est rare aux limites de la lésion ; on ne les trouve plus dans les portions saines de la glande.

Ces bacilles, identiques à ceux qui avaient été vus dans le contenu des nodules, répondent à une seule et même espèce ; ce sont des bâtonnets très courts, deux fois plus longs que larges, à bouts arrondis, isolés ou articulés. La plupart prennent d'une manière homogène le bleu de Löffler ou la solution aqueuse de violet de gentiane, de fuchsine ; d'autres ne se teignent qu'à leurs extrémités, et montrent un espace clair à leur centre. Tous se décolorent par la méthode de Gram.

Cultures. — Caractères du microbe.

L'ensemencement sur différents milieux (bouillon, gélatine, gélose) du contenu des nodules recueillis à l'autopsie a donné invariablement des cultures pures d'un microbe toujours identique.

C'est un bâtonnet mobile, très court, à peine plus long que large, à bouts arrondis et dont les dimensions sont, en général, moindres que celles du microbe observé sur les préparations provenant du malade. Ses articles sont, tantôt isolés, tantôt géminés, quelquefois groupés en chaînettes de 10, 15 éléments et même plus. Les bacilles isolés ou disposés par deux sont doués d'un double mouvement très vif de translation et d'oscillation ; les longues chaînettes n'ont qu'un mouvement lent, onduleux, flexueux.

Examiné vivant sans coloration, le bâtonnet présente vaguement l'aspect d'un huit de chiffre et paraît entouré d'une mince zone claire qui lui constitue comme une enveloppe ; mais après imprégnation par une solution aqueuse de fuchsine, de violet de gentiane ou de méthyle, on ne constate pas d'image traduisant l'existence d'une capsule véritable.

La coloration obtenue n'est pas uniforme dans la longueur du bâtonnet. Ses pôles seuls se teintent vivement, tandis que sa partie médiane reste pâle ou incolore ; l'espace clair central est limité latéralement par deux traits colorés. Le microbe ne se colore pas par le procédé de Gram.

Le bacille est indifféremment aérobie et anaérobie. Il prospère rapidement à l'étuve à 37 degrés, mais se cultive aussi, quoique plus lentement, à la température de 15 degrés.

Ensemencé dans du bouillon de bœuf ou de veau neutre, il trouble le milieu en vingt-quatre heures, et forme au fond du vase un dépôt blanchâtre, épais et floconneux ; le liquide reste d'un louche laiteux et sa réaction est devenue très alcaline.

Inoculé en gélatine par piqûre, il produit en vingt-quatre heures une série de colonies punctiformes, blanchâtres, le long du trait d'ensemencement. A la surface, la végétation est plus abondante, et déjà, après quarante-huit heures, détermine une liquéfaction du milieu qui progresse lentement, par tranches successives, de la superficie à la profondeur ; sur la portion non liquéfiée de la gélatine s'accumule un dépôt blanc floconneux.

Ensemencé en stries sur gélose, le bacille donne, après vingt-quatre heures, à la température de 37°, une culture humide, opaline, translucide, qui s'étend rapidement au delà du trait d'inoculation et recouvre toute la surface du tube d'une couche mince et uniforme. Ultérieurement la culture s'épaissit un peu, devient blanchâtre, d'aspect crémeux, tout en gardant sa transparence.

Sur pomme de terre, la culture est abondante, épaisse, saillante, humide, un peu visqueuse, d'abord d'un jaune clair, puis d'un jaune brun ; la végétation ne se limite pas au point inoculé et envahit rapidement la surface de la tranche.

Toutes ces cultures dégagent une odeur spéciale, légèrement ammoniacale, rappelant celle de l'urine putréfiée.

Conservées à l'air libre, elles gardent leur vitalité pendant plusieurs mois ; enfermées en tubes clos, à l'abri de l'air et de la lumière, elles sont encore revivifiables après un an.

Ce microbe ne paraît pas former de spores. Un chauffage de quinze minutes à 60°, en milieu humide, le fait périr ; mais, après dessiccation, il résiste pendant cinq minutes à la température de 100°.

Inoculations à l'animal. — Les cultures obtenues sont pathogènes

pour la souris et le lapin; elles ne produisent aucun effet sur le cobaye, même à dose élevée.

Chez la souris blanche, l'inoculation sous la peau de 1/8 de centimètre cube d'une culture en bouillon datant de deux jours détermine la mort en quarante-huit ou soixante heures, sans lésions spéciales soit au point infecté, soit ailleurs; mais le bacille s'est disséminé dans le sang et les organes, où il est facile de le déceler par la culture.

Chez le lapin, les résultats varient suivant la dose inoculée et le mode d'inoculation employé.

L'injection dans le sang d'un centimètre cube d'une culture récente en bouillon provoque une maladie à évolution rapide, mortelle en trente-six ou cinquante heures, caractérisée surtout par une diarrhée fétide et de la parésie des membres.

A l'autopsie, on ne constate aucune lésion marquante; lesensemencements faits avec le sang, le foie, la rate, etc., donnent toujours lieu au développement du bacille spécifique.

A dose moindre (demi-centimètre cube), l'injection dans le sang est suivie d'une maladie chronique, marquée au début par de la diarrhée et un amaigrissement transitoires, puis par l'apparition, en différents points du corps, de tumeurs multiples qui rappellent exactement, par leur aspect général et la nature de leur contenu, les nodules caséiformes décrits chez le malade. L'affection ainsi produite est exceptionnellement mortelle; elle est même compatible avec une bonne santé générale, lorsque les néoformations ne siègent pas au voisinage d'un organe important, et se termine par guérison, après évacuation spontanée du contenu des tumeurs.

Les tumeurs prennent ordinairement naissance dans le tissu cellulaire sous-cutané. Une seule fois, en effet, elles se sont développées dans la cavité thoracique. Tel a été le cas de l'unique lapin qui ait succombé. La mort est alors survenue au vingt-cinquième jour, précédée de diarrhée, d'une ophtalmie double et d'un amaigrissement progressif. Dans le thorax, de chaque côté de la colonne vertébrale, existait un chapelet de tumeurs contiguës, molles, arrondies, blanc jaunâtre, du volume d'un gros pois et même d'une cerise. Les néoformations, au nombre de huit du côté droit et de sept du côté gauche, comblaient les gouttières costo-vertébrales, n'offrant aucune connexion intime soit avec les os ou le périoste, soit avec les vaisseaux de la région; elles étaient entourées par une atmosphère de tissu cellulaire hyperémié et œdématié. L'une de ces nodosités, plus

volumineuse que les autres, avait comprimé l'aorte thoracique et déterminé l'oblitération de ce vaisseau par un thrombus local sur une longueur de 3 centimètres ; cette obstruction vasculaire n'avait sans doute pas été étrangère à la mort. En aucun autre point du corps il n'existait de tumeurs similaires, et les viscères ne présentaient pas d'altération notable.

Chez les autres lapins inoculés comme le précédent, les tumeurs se sont exclusivement développées dans le tissu cellulaire sous-cutané en nombre variable, de deux à six, et sans prédilection particulière pour telle ou telle région.

Elles apparaissaient d'un à deux mois après l'inoculation, tantôt simultanément, tantôt successivement sur les régions cervicale, dorsale, abdominale. C'étaient au début des petites nodosités de consistance élastique, indolores, roulant sous le doigt. Par une croissance lente, elles atteignaient le volume d'une grosse châtaigne, et constituaient alors des masses molles, rénitentes, toujours mobiles sous la peau. Puis elles s'ulcéraient à leur point culminant et laissaient échapper une substance blanc jaunâtre, semi-fluide, puriforme ; à cette ouverture spontanée succédait une ulcération fongueuse, à bords indurés, lente à cicatriser. Après la disparition de ces tumeurs, il ne s'en produisait pas de nouvelles ; la guérison était complète. Quelques animaux portant des tumeurs sous-cutanées ont été sacrifiés au cours de leur maladie, et à des périodes variables après l'inoculation : l'examen le plus attentif n'a décelé chez eux aucune altération des viscères et des cavités splanchniques.

L'inoculation sous la peau d'une quantité variant entre 1 et 3 centimètres cubes de culture récente en bouillon, détermine les mêmes effets que l'injection de doses modérées dans le sang, c'est-à-dire une maladie chronique et durable. Les animaux présentent alors de la diarrhée, un amaigrissement progressif ; puis, après un ou deux mois, on voit apparaître dans le tissu conjonctif sous-cutané, tantôt à la région inoculée, tantôt ailleurs, des tumeurs multiples évoluant, comme précédemment, sans lésions viscérales. La marche de la maladie est d'ailleurs celle qui a été indiquée déjà.

Les tumeurs, internes ou externes, observées chez les lapins inoculés, ont présenté des caractères uniformes. A part le volume, elles reproduisaient d'une manière complète, par l'aspect extérieur et surtout la nature du contenu, les lésions constatées sur le malade : leur structure, toujours simple, se réduisait à une coque fibreuse mince,

lisse, transparente, distendue par une matière blanc jaunâtre, caséiforme ou caséo-graisseuse, histologiquement semblable à celle que montraient les nodules du malade. Dans les tumeurs récentes, les colorations permettaient de décéler, en très petit nombre il est vrai, le bacille inoculé ; mais il n'existait plus de microbes colorables dans les productions anciennes, alors cependant que les ensemencements faits avec leur contenu donnaient toujours lieu au développement abondant du bacille spécifique. Chez tous les animaux, le microbe pathogène n'a pu être trouvé qu'au niveau des lésions caractéristiques, et nulle part ailleurs ; il ne saurait être douteux que, chez notre malade comme chez les animaux, l'apparition des nodules ou tumeurs ne soit la conséquence de la pullulation du bacille en tel ou tel point des tissus.

Des détails ci-dessus, il ressort que le sujet dont l'histoire fait l'objet de cette note a succombé à une affection parasitaire, caractérisée au point de vue anatomique par la formation de nodules caséiformes dans le péritoine et le pancréas. Ces lésions avaient pour cause immédiate l'évolution *in situ* d'un bacille spécial, différent de ceux qui sont actuellement connus comme pathogènes pour l'homme, et qui, inoculé au lapin, a reproduit chez lui des lésions en foyers, semblables à celles du malade.

L'affection décrite est-elle nouvelle ? Il est difficile de l'apprécier ; du moins nous n'en avons pas trouvé l'analogue dans les publications médicales. Sans doute, si pareille maladie a été observée chez l'homme, elle a dû être confondue avec la tuberculose, dont les nodules jaunes et caséifiés présentent assez exactement l'apparence offerte par les altérations que nous avons eues sous les yeux.

Un fait d'égale importance a été signalé par HAYEM et LESAGE (1). Nous ne saurions mieux faire que d'en donner une copie textuelle :

Jeune homme de dix-sept ans. de constitution faible, sans antécédents héréditaires (tuberculose, syphilis, etc.).

(1) Hayem et Lesage, *Pseudo-tuberculose chez l'homme. Entérite infectieuse. Caséification de la capsule surrénale. Maladie d'Addison* (Société médicale des hôpitaux, 10 juillet 1891).

De bonne santé habituelle jusqu'à l'âge de treize ans, il eut, à cette époque, une fièvre typhoïde.

Fréquemment depuis il fut atteint d'embarras gastrique; cependant son état général était resté satisfaisant, quand le vendredi 10 octobre 1890 le malade fut pris subitement de malaise général et de vomissements.

Observé, dès cette date, par le docteur Noël, le malade présente des signes évidents d'embarras gastrique : langue chargée, constipation, coliques vagues, céphalalgie. La température est à 38°9, le pouls à 123.

Le diagnostic d'embarras gastrique est porté. Traitement : purgatif, antipyrine.

Durant cinq jours, le malade se lève, se sent mieux ; cependant les symptômes d'embarras gastrique persistent et la température oscille autour de 38°.

Le 16 octobre (six jours après le début de cet état gastro-intestinal fébrile), le malade est repris de malaise général ; il se plaint d'avoir froid ; ses extrémités sont froides. La température tombe à 35°8. Il est alors conduit chez M. Hayem, qui le voit pour la première fois le 16 octobre. M. Hayem ne trouve que des signes d'embarras gastrique ; mais il constate, de plus, un malaise général et des douleurs musculaires vagues qui lui font faire des réserves sur la marche ultérieure de la maladie.

Du 17 au 21 octobre, l'état s'aggrave et l'affection gastro-intestinale s'accentue.

Le 21, le malade est revu chez lui par M. Hayem, avec les docteurs Noël et Martel, et par voie d'exclusion on porte le diagnostic de gastro-entérite infectieuse de nature indéterminée.

Du 17 octobre au 21 novembre, les principaux symptômes ont été les suivants :

Le malade éprouve des coliques variables de siège et d'intensité, irrégulières, migratrices ; à plusieurs reprises, il s'est plaint d'un point lombaire, situé sur la colonne vertébrale.

Langue large, blanchâtre au milieu, un peu sèche sur les bords, pharynx normal ; appétit nul ; vomissements assez fréquents, mais peu abondants, survenant d'une façon irrégulière, sans aucun rapport avec l'ingestion des liquides. A plusieurs reprises ils ont été bilieux. La soif est vive à la suite de ces vomissements. Selles normales, avec alternatives d'accès de diarrhée et de constipation. La diarrhée

cependant tend à s'établir vers le 23 octobre, et à devenir prédominante. Cette diarrhée, en tout cas, a toujours été très légère ; les vomissements ont présenté, au contraire, plus de ténacité.

L'examen de l'abdomen ne fournit que peu de renseignements. Le ventre est normal, sans tympanisme, indolore à la pression, sauf au niveau du creux épigastrique, où la pression réveille une certaine sensibilité.

L'estomac est normal ; il en est de même du côlon. Le foie ne dépasse pas les fausses côtes ; la rate n'est pas tuméfiée. Les organes contenus dans la cage thoracique ne présentent aucune modification.

Rien à signaler du côté du système nerveux, sauf un peu de céphalalgie légère, sans caractères particuliers, une hyperesthésie généralisée et un état mental spécial. Vers la fin de la seconde semaine, le malade se sent perdu ; il ne veut point rester seul, a peur de mourir, a des accès d'attendrissement.

Nous voulons surtout insister sur l'état de la température et sur l'état général.

Durant les six premiers jours (du 10 au 16 octobre), la température s'est maintenue à 38° ; puis, à cet état fébrile léger a succédé un état persistant d'algidité, durant onze jours, jusqu'au 27 octobre.

Pendant cette période, la température oscille autour de 35°5 à 36° (la température a été prise dans le rectum), et le pouls entre 75 et 100 pulsations.

Ce dernier est petit et mou. Cette algidité est accompagnée de cyanose légère des extrémités et des ongles ; on la perçoit très nettement à la main.

Cependant nous n'avons pu produire le pli cutané comme dans l'algidité cholérique.

Dans le cours de cette algidité, le 22 octobre, le malade présenta un accès de collapsus cardiaque. Le pouls devint petit, filiforme ; la température baissa à 35°5, les battements cardiaques devinrent petits et irréguliers.

Cet accès fut de courte durée, grâce à une intervention active à l'aide d'injections d'éther.

Quant à l'état général, on ne trouve que peu de signes d'infection ; le malade a pleine connaissance ; il n'y a ni adynamie, ni ataxie. L'amaigrissement cependant est notable, la faiblesse très grande, le sommeil léger, les plaintes presque continuelles.

Pendant toute la durée de l'évolution de cette maladie, on remar-

que sur la peau une teinte brunâtre, légèrement bronzée, qui, d'après le dire de M. le docteur Martel, existait déjà, mais à un moindre degré, avant l'apparition de l'affection.

Les bourses, les aines, les aisselles, la paroi abdominale antérieure, le cou et un peu le front et la face, présentent une teinte légèrement brunâtre. Cette pigmentation de la peau, sans être très prononcée, fait porter à M. le docteur Martel le diagnostic de maladie d'Addison.

Après quatorze jours d'algidité, le 27 novembre, la température remonte à 37°, et s'y maintient jusqu'à la veille de la mort.

Durant ces derniers jours, les vomissements deviennent plus intenses, la diarrhée augmente et, cependant, l'algidité diminue, les forces se dépriment, le collapsus fait des progrès, et le malade succombe, le 3 novembre, dans un accès d'étouffement. Quelques heures avant la mort, la température s'était relevée à 39°.

En résumé, infection gastro-intestinale qui a persisté durant vingt-trois jours, caractérisée par l'existence de vomissements fréquents, d'une diarrhée peu intense (sauf les derniers jours) et d'un état d'algidité persistant, malgré le peu d'intensité des troubles diarrhéiques.

D'autre part, accentuation durant l'évolution de l'affection d'une teinte pigmentée de la peau, qui avait été antérieurement constatée par le médecin de la famille.

Autopsie (pratiquée vingt-quatre heures après la mort). — Notre attention s'est immédiatement portée du côté de l'intestin et des capsules surrénales. La capsule surrénale droite est normale, mais la capsule gauche est complètement transformée en une masse caséuse grisâtre, ferme, résistante à la coupe, sèche, sans suc ; à la périphérie de cette masse grise, caséuse, existe un liseré rouge, de vascularisation. Le volume de la masse est celui d'une petite noix. Les ganglions péri-capsulaires sont normaux, non pigmentés.

Sur la coupe, on note que cette masse caséuse est formée d'une partie centrale, finement granuleuse, ne prenant plus les couleurs ; on n'y trouve aucun élément cellulaire ; à la périphérie, existe une zone d'inflammation de la capsule, caractérisée par une série de couches de cellules rondes, qui fixent bien les colorants ordinaires. On ne trouve ni tubercules, ni cellules géantes. Nous sommes en présence d'une inflammation de la capsule avec caséification des éléments inflammatoires situés au centre. Nous n'avons pas trouvé de bacilles de Koch, malgré une recherche d'autant plus attentive, qu'en pareil

cas le bacille est souvent difficile à colorer dans les coupes. Mais, à l'aide des méthodes de Löffler, de Malassez et Vignal, nous avons pu déceler, dans la zone périphérique où existent des cellules rondes, la présence d'un bacille qui a tous les caractères du bacille de la pseudo-tuberculose.

L'estomac ne présente aucune altération appréciable ; cependant, ce bacille existe dans sa cavité.

L'intestin, à l'ouverture de l'abdomen, présente son aspect normal ; il n'existe pas de traces de péritonite, ni de tuberculose péritonéale ou périhépatique.

A l'ouverture de tout l'intestin (grêle et gros intestin), on est immédiatement frappé par l'existence d'une psorentérie intense, généralisée, formée par la saillie d'un très grand nombre de petits follicules et des plaques de Peyer. Quelques houppes vasculaires de congestion ; desquamation légère de l'intestin.

On ne trouve aucune trace d'ulcération ni de tubercule. C'est une entérite psorentériforme. Sur les coupes, on note : 1° une desquamation intestinale légère, sans caractères ; 2° et c'est là le fait le plus important, une hypertrophie de follicules (isolés ou agminés), caractérisée par une prolifération intense des éléments de ces glandes.

Nous n'avons pu déceler la présence du bacille de Koch ; mais, avec les méthodes précédentes, nous avons pu nettement voir que le bacille de la pseudo-tuberculose étaient présent dans les coupes. D'ailleurs il existe dans la cavité intestinale. Les autres organes sont sains ; la rate est normale, un peu molle. Le bacille existe dans le sang et dans ces organes.

Expériences bactériologiques. — Nous avons cultivé les divers organes, et nous en avons inoculé des parcelles, dans le péritoine de cobayes.

Sur les cultures nous avons obtenu rapidement, sur gélatine, une culture du bacille de la pseudo-tuberculose avec ses caractères (culture rapide sur gélatine, absence de liquéfaction ; bacilles colorables par les diverses couleurs d'aniline ; peu colorables par la méthode de Gram, etc.).

On a pu obtenir des cultures avec le sang, avec la capsule surrénale, avec l'intestin, la rate, bref, avec tous les organes.

Le bacille, isolé et inoculé dans le péritoine de cobayes, a reproduit la pseudo-tuberculose avec ses caractères : péritonite à fausses mem-

branes, masses caséuses dans le foie et dans la rate, absence du bacille de Koch, présence du bacille de la pseudo-tuberculose, fournissant des cultures. Sous la peau du cobaye, ce bacille inoculé produit une masse caséuse, qui peut s'ouvrir à la surface de la peau. Par injections, il tue la souris, en vingt-quatre à quarante-huit heures, par septicémie, avec présence du bacille dans le sang.

Il s'agit évidemment du bacille de la pseudo-tuberculose.

Nous avons, à l'autopsie, obtenu des cultures avec le sang. Durant la vie du malade, cette recherche n'avait pas été suivie de succès. Ce fait, joint à l'existence d'une lésion caséuse, de date déjà un peu ancienne, et au développement d'une entérite récente, nous semble indiquer que l'évolution de la maladie a été la suivante :

Pseudo-tuberculose bacillaire de la capsule surrénale gauche, caséification de cette capsule, puis généralisation et entérite consécutive, probablement par pénétration dans le sang. En tout cas, les lésions de la capsule et celles de l'intestin relèvent de la même cause : inflammation par le bacille de la pseudo-tuberculose. Dans l'intestin, la lésion est récente ; c'est une hypertrophie des follicules sans ulcération, sans caséification. Dans la capsule, l'inflammation est plus ancienne, et le centre du nodule inflammatoire a pu subir la dégénérescence caséuse. »

A la lecture de cette observation, M. Hayem ajouta quelques considérations, en signalant particulièrement ce fait, que la tuberculose de Koch n'était pas la seule qui pût produire des dégénérescences caséuses dans les capsules surrénales. Il montra aussi l'intérêt qu'elle présentait au point de vue de l'histoire des entérites infectieuses à forme algide.

Dans la discussion qui suivit, M. Netter rappela le cas de MM. Du Cazal et Vaillard, et, se basant sur la marche, les symptômes, les lésions, l'examen bactériologique, émit l'opinion que ces deux cas devaient être analogues.

M. Hayem répondit que le microbe de MM. Du Cazal et Vaillard ne ressemblait nullement au sien, qu'il assimilait plutôt à ceux de Malassez et Vignal, Nocard, Dor, Manfredi et

Ledoux-Lebard, bien qu'il se fût toujours présenté sous la forme bacillaire.

M. Rendu signala encore le fait de Parietti, et M. Chantemesse rappela les résultats qu'il avait obtenus par l'inoculation des tampons d'ouate.

M. Hayem clôtura la discussion, en disant que, si ces faits étaient connus chez les animaux, chez l'homme leur histoire était encore à faire.

Il n'est pas nécessaire d'attirer spécialement l'attention sur les deux faits précités pour en faire ressortir toute l'importance.

Au point de vue clinique, ils nous enseignent de quelles difficultés est entouré le diagnostic médical des pseudo-tuberculoses, ces maladies dussent-elles toujours évoluer sous les formes plus haut décrites, ce qui n'est nullement démontré.

Au deuxième Congrès de la Tuberculose, MM. Megnin et Mosny (1) ont fait part de leurs travaux sur la pseudo-tuberculose du lièvre.

Ils ont eu l'occasion d'étudier des lésions tuberculeuses, disséminées dans tous les organes, chez des lièvres décimés par une épidémie de nature indéterminée.

Il ne s'agissait pas, à proprement parler, de tubercules, mais plutôt de nodules purement inflammatoires, sans cellules géantes et sans cellules épithélioïdes. Les colorations habituelles n'ont jamais réussi à déceler la présence de bacilles dans les coupes. En revanche, il a été possible de cultiver un bacille qui, par des inoculations chez des cobayes, a toujours reproduit chez ces animaux une maladie identique à celle des lièvres dont il provenait. Ce bacille,

(1) Megnin et Mosny, *Congrès de la Tuberculose*. Paris, 1891 (*Pseudo-tuberculose du lièvre*).

dont les extrémités se colorent très bien sur les préparations tandis que le centre se colore très mal, est un aérobie pur qui se cultive très bien sur agar, sur gélatine et sur bouillon peptonisé.

M. CHARRIN a fait récemment à la Société de biologie (1) la communication suivante :

« Le nommé X..., trente-sept ans, entre à l'hôpital Lariboisière, salle Rabelais, n° 23.

Après deux jours d'hésitation, l'apparition de taches rosées fit penser à une fièvre typhoïde. Survinrent des accidents thoraciques, des râles fort nombreux, disséminés, une dyspnée assez marquée, de la cyanose, etc.

En présence de ce tableau, M. Bouchard formula le diagnostic de granulie, diagnostic que la nécropsie devait confirmer.

A l'autopsie, en effet, les poumons apparurent farcis de petits nodules grisâtres, blanchâtres.

Nulle part il n'y avait de tissus, d'organes caséeux, ulcéreux, ni dans le thorax, ni dans l'abdomen ; le foie, la rate, étaient à peine augmentés de volume. Les séreuses, le tube digestif, l'appareil circulatoire se présentaient indemnes. Les reins, à la coupe, offraient, à côté d'une région corticale particulièrement pâle, des pyramides congestionnées.

Plusieurs fragments des viscères atteints furent prélevés pour pratiquer des inoculations, des cultures, des examens à l'état frais, puis sur pièces durcies. En suivant la méthode d'Ehrlich, on ne parvint pas à découvrir un seul bacille de Koch. Les coupes colorées, au picrocarmin, montrèrent que les granulations avaient la structure habituelle du follicule ; pourtant, le centre fixait assez vivement les réactifs. Sur quatre cobayes qui avaient reçu ces nodules, deux moururent, l'un après trois semaines, l'autre au bout de trente-huit jours. Les deux étaient porteurs de lésions pulmonaires ; l'intestin était sain ; de très rares follicules se voyaient dans les viscères hépatique ou splénique. En revanche, on reconnaissait, dans les zones pathologiques, l'existence d'une bactérie courte, facile à colorer, se développant rapide-

(1) Charrin, *Granulie sans bacille de Koch* (Société de biologie, 17 octobre 1891).

ment sur les milieux habituels, ressemblant à l'un des trois agents retirés par les cultures du poumon de notre malade.

Les granulations du cobaye, comme celle de l'homme, ont étéensemencées dans divers bouillons, notamment dans des tubes de sérum, obligeamment prêtés par MM. Straus et Gamaleïa, tubes éprouvés pour la tuberculose humaine ; jamais nous n'avons vu pousser le bacille de Koch.

M. LEGRAIN (1), dans les crachats d'un phtisique, trouva, outre une faible quantité de bacilles de Koch, un nombre assez considérable de bacilles particuliers dont il put obtenir des cultures pures.

C'était un bâtonnet court, à bouts arrondis ; long de $1\ \mu\ 3$ à $1\ \mu\ 5$ et deux fois plus long que large. Il se présentait quelquefois en forme de navette.

Les couleurs d'aniline imprégnaient fortement ses pôles, mettant ainsi en évidence une raréfaction centrale de son protoplasma, marquée surtout dans les formes en navette. Il se décolorait par la méthode de Gram.

En cultures, le microbe se montra facultativement aérobie et anaérobie.

Sur gélatine, la liquéfaction, d'abord rapide, devint plus tardive par des ensemencements successifs. Le bouillon était troublé au bout de dix heures à l'étuve. Un léger voile crémeux se formait, donnant au fond du tube un dépôt blanchâtre. Il décolora rapidement les bouillons ou la gélose colorés, par quelques gouttes d'une solution aqueuse de fuchsine. Il décomposa, après l'avoir peptonisé, un cube de gélatine cuite, en donnant des produits à émanations ammoniacales et sulfhy-

(1) E. Legrain, *Sur une pseudo-tuberculose expérimentale du lapin produite par un bacille trouvé chez un phtisique* (in *Bulletin médical*, 8 novembre 1891).

Et *Contribution à l'étude de la culture des bactéries sur milieux colorés* (in *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1891).

driquées. Tous les milieux, après développement des colonies, avaient une réaction alcaline.

Les inoculations furent pratiquées sur la souris, le rat d'égout, le cobaye et le lapin.

La souris présenta une septicémie rapidement mortelle. Chez le rat, l'injection produisit localement un petit foyer purulent qui se résorba très vite. Les cobayes ne succombèrent qu'à de hautes doses de vieilles cultures, grâce peut-être aux produits toxiques qu'elles contenaient.

Le lapin eut comme la souris une septicémie mortelle. Chez ces deux animaux, il n'y eut pas de lésions, mais on retrouva quantité de bacilles dans tous les organes. De plus, l'inoculation en série à des congénères du sang de ces animaux augmenta la virulence de l'agent pathogène.

Par de faibles doses de cultures, le lapin réalisa une maladie chronique caractérisée par la présence de petites tumeurs dures, sous-cutanées, disséminées à un endroit quelconque du corps.

Soit qu'on les énucléât, soit qu'elles se vidassent spontanément, ces tumeurs finissaient par disparaître et l'animal guérissait. Leur pus contenait des peptones; on y retrouvait le bacille injecté.

A la coupe, ces nodules présentaient une coque périphérique et une masse caséuse centrale. Dans le centre caséux on trouva des leucocytes granuleux en voie de désagrégation.

La coque était constituée par une trame fibrinoïde, renfermant dans ses mailles des cellules dont les noyaux ne fixaient plus la matière colorante.

Les bacilles siégeaient surtout dans la masse centrale; la coque n'en contenait qu'un nombre restreint.

M. Legrain rapprocha son microbe de celui de MM. Du Cazal et Vaillard. En effet les cultures et les résultats d'inoculation sont à peu près identiques dans les deux cas.

Nous terminerons cette énumération en signalant le récent travail de MM. Preisz et Guinard.

MM. PREISZ et GUINARD (1) ont examiné les deux reins d'un mouton suspect de tuberculose.

L'un des deux reins, le moins altéré, portait dans sa substance corticale au-dessous de la capsule fibreuse, une tumeur sphérique de 25 millimètres, formée d'une masse compacte verdâtre, parsemée de petits foyers blancs calcifiés.

L'autre rein, beaucoup plus malade, avait un volume double du volume normal. Sa surface était bosselée par des tumeurs.

Au sein même de l'organe il existait des foyers caséeux.

Le microscope ne put déceler dans ces lésions le moindre bacille de Koch, mais on trouva d'autres microorganismes qui parurent avoir des rapports étiologiques très probables avec la maladie.

Pour élucider ce point, MM. Preisz et Guinard firent des inoculations sur des cobayes et des lapins, avec la matière caséuse de ces reins.

Ces inoculations furent poussées jusqu'au cinquième passage.

Les animaux inoculés, dans le sang ou dans le péritoine, moururent entre le quatrième et le cinquième jour.

Par injection sous-cutanée, les cobayes succombaient au bout de la deuxième semaine, tandis que les lapins présentaient d'abord des tumeurs considérables au point d'inoculation, et mouraient seulement après plusieurs semaines.

Les autopsies révélèrent toujours des tubercules. Au bout de quarante-huit à soixante-douze heures, on observait de jeunes granulations tuberculeuses, grosses comme un grain

(1) H. Preisz et L. Guinard, *Pseudo-tuberculose chez le mouton* (in *Journal de médecine vétérinaire et de zootechnie*, 1891, p. 563).

de millet, opaques, blanchâtres, différant par conséquent un peu des granulations grises, transparentes, de la tuberculose de Koch. Les tubercules plus âgés contenaient au centre une matière caséuse assez molle, comparable à de la pâte de farine.

Le péritoine, la plèvre, le foie, les reins, la rate, le myocarde, les os, les muscles, la peau, étaient farcis de tubercules. Les injections intraveineuses semblèrent favoriser les déterminations du côté de la peau et des muscles. Dans les poumons, l'altération, au lieu de produire des nodules bien délimités, se présentait parfois sous forme de pneumonie lobaire en tous points semblable à une pneumonie caséuse.

Dans ces lésions, les auteurs ne rencontrèrent jamais le bacille de Koch; mais, en revanche, apparut un microbe spécial absolument constant et caractéristique. C'était un bacille très fin, court — $3\ \mu$ de long — quelquefois même si court qu'on aurait pu le prendre pour un microcoque. Ces bacilles, à extrémités arrondies, présentaient à un bout un renflement qui leur donnait une apparence de massue.

Ordinairement isolés, ils étaient parfois réunis deux à deux et placés bout à bout. Le violet de gentiane ne les colorait pas uniformément; ils montraient alors une succession d'espaces clairs et de zones de condensations protoplasmiques.

Très nombreux dans les tubercules jeunes, ces bacilles étaient, au contraire, très rares dans les tubercules anciens et déjà caséifiés. En écrasant un jeune tubercule sur une lamelle, et en colorant par le procédé de Gram, on vit les bacilles rassemblés en amas de petites dimensions, et renfermés dans des cellules qu'ils remplissaient complètement.

L'histologie de la pièce primitive du mouton montra à MM. Preisz et Guinard trois couches concentriques: une première couche, périphérique, entièrement conjonctive, résultat d'une néphrite interstitielle; une couche moyenne, constituée

par quelques fibres conjonctives englobant des cellules de l'épithélium et un grand nombre de cellules migratrices (cette couche se montra très riche et bacilles); enfin une troisième couche formant la partie centrale, constituée par une matière homogène, finement granuleuse, calcifiée en certains points, fixant très bien l'hématoxiline.

Les jeunes tubercules par inoculation étaient presque exclusivement constitués par des amas de cellules migratrices. On n'y vit jamais ni cellules géantes ni cellules épithélioïdes. La nécrobiose centrale survenait très rapidement.

MM. Preisz et Guinard ont continué leurs recherches par l'étude des cultures et des résultats d'inoculation qu'elles ont donnés.

Nous ne sachions pas qu'ils aient encore livré leur travail à la publicité.

CHAPITRE III

DISCUSSION GÉNÉRALE

I

CARACTÈRES DES MICROORGANISMES

Au cours de cette longue énumération nous nous sommes parfois arrêté à une petite discussion ou à une légère remarque. Cela allégera d'autant cette partie de notre travail.

Ce chapitre est réservé à une synthèse critique des particularités que renferment les quelques trente faits signalés plus haut. Discuter pied à pied chaque observation serait sans doute fort intéressant. Mais ce que nous aurions dit de l'une, il faudrait souvent le répéter à la suivante, et ce procédé nous ferait tomber en des redites continuelles. Il sera donc préférable d'agir sur l'ensemble.

Par l'examen de la provenance, de la morphologie, de la coloration, des cultures, du pouvoir pathogène de ces microbes; par l'étude des lésions et de l'évolution de la maladie qu'ils provoquent; surtout par la comparaison de la valeur réciproque de ces divers caractères, nous espérons avoir en mains les éléments suffisants pour différencier les pseudo-tuberculoses d'avec la tuberculose de Koch, pour les différencier aussi entre elles, et tenter leur classement.

I. — PROVENANCE DES MICROBES

L'étude de la provenance des microbes pseudo-tuberculeux ne nous apprend rien qui vaille la peine d'être mentionné.

On les a rencontrés huit fois chez l'homme, quatre chez le lapin, trois chez le cobaye, deux chez le bœuf, une chez la vache, le mouton, l'antilope, le lièvre, la poule, une fois dans le lait, une fois dans l'air, une fois dans le sol.

La provenance du microbe dans le jetage de la vache de Nocard et Masselin reste douteuse.

A propos de provenance, ce qui mérite d'être remarqué, ce sont les faits de Malassez et Vignal, de Chantemesse et de Grancher et Ledoux-Lebard. Dans ces trois cas, les auteurs s'attendaient parfaitement à retrouver, dans les matériaux qui faisaient l'objet de leurs recherches, le bacille de Koch. Tel le nodule sous-cutané de Malassez et Vignal; telles les bourres de coton de Chantemesse, sur lesquelles on avait filtré de l'air prérespiré par des phtisiques; tel encore le liquide de Grancher et Ledoux-Lebard, liquide qui avait raversé une couche de terre préalablement arrosée avec une culture pure de Koch. Malgré les prévisions permises, ce ne fut pas le bacille de Koch qui apparut, ce fut au contraire un microbe pseudo-tuberculeux.

Il y a là une série de coïncidences qui ne permet de tirer aucune espèce de déduction.

II. — ORGANES LÉSÉS

Les lésions primitives des pseudo-tuberculoses semblent se porter de préférence sur les organes splanchniques et

surtout sur les organes contenus dans l'abdomen. Les rongeurs (lapins et cobayes) ont évidemment une prédisposition à cette localisation.

Les organes de la cavité abdominale le plus souvent atteints sont le foie, la rate, les ganglions abdominaux, le péritoine, les mésos, etc. Cette localisation n'est pas spéciale aux rongeurs, puisque, sans parler des faits de Du Cazal et Vaillard, de Hayem et Lesage, les mêmes lésions des organes de l'abdomen ont été trouvées chez le bœuf (Leroy).

Les organes thoraciques sont, chez tous ces animaux, pris assez souvent en même temps. Quelquefois ils sont seuls lésés, comme dans le cas de la poule observé par Nocard. Dans d'autres cas, seules les pièces soupçonnées ayant été apportées de l'abattoir au laboratoire (plèvre du bœuf de Courmont), il est difficile de dire si des lésions sur d'autres organes coexistaient avec les lésions thoraciques.

Chez l'homme, le poumon a paru atteint dans les cas de Manfredi, Charrin et Legrain. Malheureusement, dans aucun de ces cas, il n'y a eu examen nécropsique.

L'examen des lésions a pu être fait pour le nodule sous-cutané de Malassez et Vignal et pour l'abcès du cou-de-pied de Castro-Soffia. Les résultats d'autopsie les plus complets que nous possédions sont ceux des malades de Du Cazal et Vaillard, et de Hayem et Lesage. Dans le cas de Du Cazal et Vaillard, les lésions portaient surtout sur le péritoine, le grand épiploon et le pancréas; le foie ne présentait qu'un nodule caséeux. Dans le cas de Hayem et Lesage, la capsule surrénale droite était transformée en une masse caséuse; l'intestin était atteint de psorentérie.

Ces deux observations ont de commun ceci: le siège des organes atteints dans la cavité abdominale. Mais les organes lésés étaient différents, ce qui n'empêcha pas la ressemblance en bien des points du cortège symptomatique qui

précéda la mort des deux malades; tant il est vrai que la lésion n'est pas toute la maladie.

Sur la nature des lésions observées, nous serons très bref. Tous les auteurs s'accordent à dire que, macroscopiquement, et même microscopiquement, il était difficile de les distinguer d'avec les lésions de la tuberculose commune.

III. — MORPHOLOGIE DES MICROBES

La forme, les dimensions, le groupement des microbes pseudo-tuberculeux, sont des plus variables. Toussaint a vu un coccus de $0\mu 1$ à $0\mu 2$, disposé en amas irréguliers. Malassez et Vignal ont décrit la zooglée, sur laquelle nous ne reviendrons pas, et après eux d'autres auteurs ont revu le même groupement micrococcique.

Charrin et Roger décrivent un court bacille. Du Cazal et Vaillard en font de même. Legrain a vu des bâtonnets de $1\mu 3$ à $1\mu 5$ prenant parfois la forme de navette. Le bacille de Preisz et Guinard a 3μ de long. Celui de Dor se groupe volontiers en chaînettes, d'où son nom de « strepto-bacille. »

La morphologie de chaque microbe pris en particulier est également sujette à de nombreuses variations. Ces variations relèvent de causes diverses. Ainsi, Malassez et Vignal, et plus tard Grancher et Ledoux-Lebard, ont vu les zooglées diffuser et faire place à des microcoques disséminés par des passages successifs chez les animaux. Par des cultures à 40° , Grancher et Ledoux-Lebard ont obtenu la transformation inverse.

La nature des milieux de cultures n'est pas sans influence sur ces variations morphologiques. Manfredi et du Cazal et Vaillard ont vu leurs courts bacilles s'aligner en chaînettes dans le bouillon. Le bacille de Charrin et Roger avait 1μ sur gélatine, et 2μ sur pomme de terre. Nocard et Masselin

ont vu des cocci dans les milieux alcalins et concentrés, et des chapelets de bacilles dans les milieux pauvres et acides. Le bacille de Parietti est plus long sur pomme de terre; celui de Courmont s'allonge par les passages aux animaux.

L'âge de la culture n'est pas sans importance, puisque les vieilles cultures de Grancher et Ledoux-Lebard contenaient des microcoques, et les jeunes, des zooglées de bâtonnets de $1\ \mu$ à $2\ \mu$.

IV. — COLORANTS

Règle générale, les microbes pseudo-tuberculeux ne se colorent pas par la méthode d'Ehrlich. Sauf Amrusch, qui fait exception, tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Les méthodes les plus usitées pour la coloration de ces microorganismes ont été celle de Malassez et Vignal, et celle de Löffler.

D'autres colorations ont été aussi utilisées, donnant des résultats divers. Ainsi Manfredi, Chantemesse, Preisz et Guinard, se sont servis de la méthode de Gram. Cette même méthode n'a rien donné à Eberth, à Du Cazal et Vaillard, à Hayem et Lesage et à Legrain.

La méthode de Kühne a rendu des services à Grancher et Ledoux-Lebard, celle de Weigert à Cornil et Toupet.

V. — CULTURES

Les milieux de culture se montrent assez indifférents au point de vue du développement des colonies. Tous les microbes dont il est question se sont également bien développés dans le bouillon peptone, sur sérum, sur gélatine, gélose, agar, pomme de terre, etc.

L'adjonction de glycérine aux milieux habituels, indiffé-

rente dans la plupart des cas, rarement favorable, a été un obstacle complet au développement des bacilles de Charrin et Roger et de Dor. Quelques-uns de ces microbes liquéfient la gélatine : tels celui de Du Cazal et Vaillard, et celui de Legrain. Il est à remarquer cependant que celui de Legrain perd son pouvoir liquéfiant par ensemencements successifs. D'autres ne la liquéfient pas : ce sont ceux de Manfredi, Charrin et Roger, Parietti, Hayem et Lesage.

L'aspect des cultures sur milieux solides est variable quant aux reflets ou au degré de siccité ou d'humidité. Généralement les colonies se présentent sous forme de petites taches circulaires, arrondies, blanchâtres, devenant brunâtres avec l'âge. Dans les milieux liquides il se forme habituellement, à la surface ou dans les couches supérieures, une pellicule ou un léger flocon blancs qui se déposent bientôt au bout de peu de jours au fond du tube.

L'évolution des cultures est en général très rapide. Exception faite pour le coccus de Toussaint, qui mit à se développer douze à quinze jours, tous les autres microbes ont de florissantes colonies au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures. L'un d'eux, celui de Legrain, ne mit pas plus de dix heures à troubler le bouillon qui le renfermait. Cette évolution rapide ne s'observe, bien entendu, que si les conditions de température optima sont respectées. Cette température optima a été de 56° C pour Malassez et Vignal, de 20° C pour Grancher et Ledoux-Lebard, de 37° C pour Du Cazal et Vaillard, de 39° C pour Leroy. Dans quelques cas elle a oscillé dans des limites considérables : 18° à 27° C pour Manfredi, 20° à 46° C pour Courmont. Grancher et Ledoux-Lebard ont observé pour leur bacille, que la température peu favorable de 37° C n'empêchait pas la croissance rapide des premiers jours, mais qu'il se produisait peu après un arrêt complet de développement.

VI. — POUVOIR PATHOGENE

Tous ces microbes pseudo-tuberculeux ont un pouvoir pathogène incontestable. Cela est démontré par les inoculations de culture pure aux animaux.

Mais ce pouvoir pathogène est soumis à quelques variations dépendant de certaines influences.

C'est d'abord l'influence de l'espèce sur laquelle on expérimente. Ainsi, dans le cas de Du Cazal et Vaillard, le bacille, virulent pour le lapin, se montra sans action sur le cobaye. Legrain a observé un fait analogue ; ses cobayes moururent, il est vrai, mais après avoir reçu en injections des doses énormes ; si bien que Legrain se demande si la mort n'a pas été plutôt causée par les substances toxiques que par le microbe lui-même. Le même auteur a, de plus, observé une augmentation de virulence par passages successifs à l'animal.

Également les ensemencements successifs, l'âge des cultures, la température à laquelle elles croissent, ne sont pas sans influences. Ainsi Toussaint ne parvint à tuberculiser ses lapins qu'à la troisième culture, et Grancher et Ledoux-Lebard, en combinant l'âge et la température, ont détruit la virulence de leur microbe.

D'ailleurs, les phénomènes de cet ordre sont assez communs en bactériologie, et il n'y a pas de motifs qui, à *priori*, puissent nous autoriser à déclarer que les microbes qui nous occupent se comporteront autrement que leurs congénères.

VII. — LÉSIONS EXPÉRIMENTALES

Les auteurs s'accordent à répéter pour les lésions expérimentales ce qu'ils ont dit des lésions spontanées. Il est diffi-

cile de faire le départ entre les lésions de la tuberculose commune et celles des pseudo-tuberculoses. Toujours apparaît le groupement cellulaire caractéristique nommé tubercule. Cela a été une déception pour les auteurs, qui espéraient trouver dans la structure des divers tubercules des éléments suffisants de différenciation.

Eberth et Pfeiffer ont cru trouver ces éléments dans l'absence de cellules géantes et la rareté des cellules épithélioïdes.

Mais, s'il est juste que la plupart des tubercules répondent au groupement dont la description schématique est : 1° cellule géante ; 2° zone épithélioïde ; 3° cellules embryonnaires, il est des cas où ce schéma ne répond pas à la réalité des faits. Une ou deux zones peuvent manquer. Tantôt c'est parce que l'évolution du follicule tuberculeux n'est pas complète : tel est le tubercule de Yersin (1), qui, à son début, n'est composé que d'un petit coagulum de fibrine englobant des microbes. Tantôt c'est parce que le tubercule, évoluant dans une direction donnée, n'arrivera jamais à reproduire la structure habituelle : tels les pseudo-tubercules de H. Martin, auxquels il manque, suivant les cas, une ou deux zones. S'il est vrai, comme tendent à l'admettre certains auteurs, que le tubercule traduise une forme d'intensité moyenne du processus inflammatoire, rien ne nous empêche d'admettre que cette forme moyenne comprend encore des degrés auxquels correspondrait la structure complète ou incomplète du tubercule.

Si la structure du tubercule nous éclaire peu, l'étude des dégénérescences sera plus profitable. Ces dégénérescences ont été bien étudiées par Malassez et Vignal, et par Grancher et Ledoux-Lebard. Ces auteurs ont été surtout frappés de la

(1) Yersin, *Étude sur le développement du tubercule expérimental* (Thèse de Paris, 1887-88, n° 230.)

rapidité du processus nécrobiotique qui aboutissait à la nécrose de coagulation.

Grancher et Ledoux-Lebard ont observé des zones de tissus dégénérées ne contenant pas de microbes et assez éloignées de ceux-ci. Au centre des nodules qu'ils examinaient, Charrin et Roger n'ont jamais vu de dégénérescence.

L'hypertrophie de la rate et du foie a été maintes fois signalée. Nocard et Masselin, Hayem et Lesage, ont obtenu l'inflammation de la plèvre et du péritoine. Quelques animaux sont morts sans lésions, avec des signes de septicémie.

VIII. — ÉVOLUTION DE LA MALADIE

En général, les pseudo-tuberloses expérimentales évoluent avec une grande rapidité et aboutissent à la mort dans presque tous les cas. La rapidité de cette évolution est soumise à de nombreuses influences.

1° *Influence des animaux employés.* — Charrin et Roger ont vu le cobaye aboutir à la guérison, après lésions au point d'inoculation. Les lapins de Legrain peuvent guérir lorsqu'ils réalisent la forme chronique de la maladie.

2° *Influence de la voie d'inoculation.* — Toute injection dans le sang est rapidement mortelle. La mort arrive, dans ce cas, après trente-six ou quarante-huit heures.

L'injection dans la plèvre ou le péritoine enlève l'animal dans quatre ou cinq jours. Cependant, Nocard et Masselin, Charrin et Roger, ont vu des lapins et des cobayes mourir seulement au bout de quinze jours.

L'injection par la voie sous-cutanée imprime à l'évolution de la maladie une allure un peu plus lente. Chez le cobaye, la durée moyenne a été de cinq à dix jours, rarement deux semaines. Chez le lapin, la durée a oscillé entre huit jours (Mallassez et Vignal) et quatre-vingts jours (Courmont).

Par ingestion, Ledoux-Lebard a obtenu une forme aiguë (sept à quatorze jours) et une forme lente (quelques semaines).

Nous devons mentionner quelques évolutions plus longues. Ainsi la truie de Toussaint fut sacrifiée au bout de quatre mois; un cobaye de Chantemesse vécut deux mois.

3° *Influence de la quantité de liquide inoculée.* — Cette influence est très manifeste.

En augmentant ou en diminuant la quantité des liquides d'inoculation, Legrain, ainsi que Du Cazal et Vaillard, ont obtenu tantôt les formes aiguës, tantôt les formes lentes.

4° *Influences des cultures atténuées.* — Courmont, en inoculant une culture âgée, a donné au cobaye une septicémie qui a duré cinquante jours.

Les pseudo-tuberculoses à évolution lente ou rapide peuvent se présenter sous deux formes : la forme nodulaire et la forme septicémique. Dans la forme nodulaire, la marche de la maladie est la suivante. Au point d'inoculation apparaît un nodule local. Ce nodule s'ulcère bientôt et déverse à l'extérieur son contenu caséeux. Il n'est pas impossible qu'il aboutisse à guérison. Pendant ce temps, les ganglions de la région inoculée se prennent; puis les tubercules se généralisent au foie, à la rate, aux reins, au pancréas, au péritoine, aux mésos, pour aboutir aux poumons, où, généralement, l'éruption est discrète.

La forme septicémique enlève l'animal sans lésions. Courmont a démontré que son bacille, tuberculigène pour le lapin, septique pour le cobaye, pouvait avoir ces propriétés inversées par l'âge de la culture.

L'inoculation dans la plèvre ou dans le péritoine a parfois déterminé une évolution péritonéale ou pleurétique. Mais on a pu observer des lésions séreuses, sans que l'inoculation préalable ait été faite dans leur cavité.

IX. — VALEUR DES SIGNES PRÉCÉDENTS

Puisque c'est par tous ces caractères que nous devons nous faire une opinion, étudions-en la valeur.

La provenance de nos microbes est banale; et ils partagent cette banalité avec beaucoup d'autres. La nature des lésions primitives, surtout des lésions observées chez l'homme, pourra, plus tard, être de grande importance. Mais, actuellement, les cas de pseudo-tuberculose humaine sont trop peu nombreux pour que ce caractère nous soit de quelque utilité.

La morphologie des microbes n'a pas une valeur absolue. On sait très bien et depuis longtemps à quelles variations cette morphologie est soumise. Elle a cependant une valeur relative dont il est nécessaire de tenir compte. Nous pouvons en dire autant des cultures.

La coloration, en tant que moyen d'identification d'un microbe, semble à l'heure actuelle, être en grande faveur chez les bactériologues. L'avenir démontrera si cette faveur est méritée.

Avec les mutations de microbes pathogènes en saprophytes, la valeur des caractères attachés au pouvoir pathogène perd du terrain. Ces caractères ne sont pas cependant tout à fait à dédaigner.

La nature des lésions expérimentales ne nous apprend rien qui soit intéressant. Peut-être dans l'avenir l'étude des dégénérescences fournira-t-elle de précieuses indications.

Le caractère le plus important, à notre avis, est l'évolution de la maladie. Car cette évolution est l'indice précieux des réactions de l'organisme contre le microbe envahisseur.

Mais, il ne faut pas se le dissimuler, chacun de ces caractères, pris en particulier, n'a qu'une valeur très relative. C'est uniquement par leur ensemble que l'on pourra déterminer la maladie.

II

RAPPORTS DE LA TUBERCULOSE COMMUNE ET DES PSEUDO-TUBERCULOSES

La tuberculose de Koch et les pseudo-tuberculoses sont-elles une seule et même maladie ? Actuellement la question peut paraître oiseuse. Il n'en était pas ainsi au début, et de bons esprits, encore chauds des luttes passées, se demandaient avec anxiété si l'unité de la tuberculose n'allait pas être remise en question. Malassez et Vignal se posent ce problème. Nous n'hésiterons pas sur la réponse à faire : la tuberculose commune reste une.

Le dogme de Laënnec, confirmé par les découvertes de Koch, — et ce nouvel appui ne lui était pas indispensable —, n'est nullement atteint par les recherches qui nous occupent, et reste entier.

Ce qui arrivera peut-être dans l'avenir, c'est que des faits, que des auteurs, non prévenus, auraient rangés parmi les manifestations de la tuberculose commune, devront être classés par eux, mieux informés, dans les pseudo-tuberculoses. A cette combinaison, c'est le bacille de Koch qui perdra le plus. Mais ce bacille, qui a dépouillé la scrofule d'une grande part de ses attributs, peut bien s'attendre à pareille spoliation de la part de microbes rivaux ; il est assez riche pour ne pas trop en pâtir.

Mais dans cet ordre d'idées la parole est aux chercheurs de l'avenir. Pour le présent déclarons que la tuberculose de Koch et les pseudo-tuberculoses sont des maladies différentes. Non pas qu'elles n'aient quelques points de contact et que, par certains de leurs caractères, elles ne soient presque superposables.

Ainsi la nature des lésions est commune dans l'une et les autres maladies. De part et d'autre, c'est le tubercule suivi ou accompagné d'à peu près les mêmes dégénérescences. Mais, si l'on veut bien porter son attention sur la morphologie du bacille de Koch, sur ses colorants, sur le peu de rapidité de développement de ses cultures, sur la relative lenteur évolutive de la maladie expérimentale qu'il engendre et que l'on compare avec la morphologie, les colorants des microbes pseudo-tuberculeux, leur prompt croissances en cultures, et la rapidité d'évolution de la pseudo-tuberculose dont ils sont les agents, on se rendra compte aisément qu'il s'agit là de maladies bien distinctes causées par des microbes différents.

III

RAPPORTS DES PSEUDO-TUBERCULOSES MICROBIENNES ENTRE ELLES

Tant qu'il s'agit de distinguer la tuberculose commune des pseudo-tuberculosés, les auteurs sont d'accord. Quand il faut différencier les pseudo-tuberculosés entre elles, l'accord cesse et les conflits se produisent.

Pour quelques-unes, cependant, l'opinion semble bien fixée. Après Malassez et Vignal, qui, les premiers, avaient décrit la tuberculose zoogléique, les observateurs qui suivirent déclarèrent spontanément avoir eu sous les yeux la même forme de tuberculose. Eberth, Nocard, Chantemesse, Grancher et Ledoux-Lebard, s'accordent très bien pour déclarer qu'ils ont eu affaire à la tuberculose zoogléique de Malassez et Vignal, et, en fait, leurs observations, malgré de légères différences de détail, peuvent être classées dans le même groupe. A ce groupe nous rattacherions volontiers les faits de Am-

rusch, Leroy, Pfeiffer et Manfredi. Ces derniers auteurs ont tous constaté la forme zoogléique.

Mais Charrin et Roger annoncèrent qu'ils avaient trouvé un microbe qu'ils ne pouvaient rapprocher, ni des zooglées de Malassez et Vignal, ni du bacille de Koch. C'était déjà un troisième microbe tuberculeux ; un quatrième allait bientôt surgir avec les travaux de Dor.

On se mit à l'étude pour voir si le bacille de Charrin et Roger, et si le strepto-bacille de Dor étaient réellement différents des zooglées précédemment observées, et s'ils n'en étaient pas une variante.

Grancher et Ledoux-Lebard conclurent à l'identité des microbes ; Nocard, par des expériences sur des animaux, arriva aux mêmes conclusions.

Le meilleur argument que fournirent Grancher et Ledoux-Lebard fut celui-ci : c'est que, par des artifices divers, ils avaient transformé le microbe même de Charrin et Roger, de sa forme bacillaire en sa forme zoogléique. Ils ajoutèrent que la forme zoogléique ainsi obtenue n'était pas parfaite, et qu'elle rappelait beaucoup la forme dégénérée de la zooglée, lorsqu'elle se prépare à laisser diffuser ses éléments et à disparaître.

De plus, ils avaient obtenu ce résultat, entre autres artifices, dans des cultures âgées, à 40°, ce qui n'avait pas été indifférent pour la virulence. Et ils concluaient que, la question de forme important peu, les faits de Charrin et Roger devaient être classés parmi les tuberculoses zoogléiques. Il est évident que l'on peut faire varier à volonté la morphologie des microbes, mais il nous semble qu'à vouloir se livrer, à propos de microbes, à des comparaisons d'après les formes, il faudrait étudier les formes naturelles, habituelles, telles qu'elles se présentent dans les conditions favorables, et non des formes tourmentées par des artifices de laboratoire. D'ailleurs, Charrin et Roger ont répondu sur le terrain des dégénérescences. Alors que

les dégénérescences sont communes dans la tuberculose zoogléique, ces auteurs n'ont pu en trouver trace au centre des nodules occasionnés par leur bacille. Il y a là, croyons-nous, un caractère évolutif qui prime les caractères morphologiques, et c'est pourquoi nous classerons à part la pseudo-tuberculose de Charrin et Roger.

Le strepto-bacille de Dor doit, en raison même de sa forme si spéciale, conserver son identité.

Par l'origine, la morphologie, les colorants, la réaction des milieux de cultures, l'action sur les animaux, les bacilles de Du Cazal et Vaillard, de Hayem et Lesage, de Legrain, ont bien des points de contact, ce qui nous permettra d'en faire un groupe séparé.

Les bacilles de Courmont et de Preisz et Guinard ont des caractères assez spéciaux pour mériter une mention particulière.

D'autres bacilles sont difficiles à classer malgré les analogies lointaines qu'ils peuvent présenter avec ceux des auteurs déjà cités. Ainsi, Legrain signale les analogies qui existent entre sa pseudo-tuberculose et celle des lièvres de Megnin et Mosny.

Il pourrait être aussi permis de rapprocher les lésions expérimentales oedémateuses des cobayes de Courmont, et les lésions primitives d'apparence charbonneuse qu'observa Zagarì. Le bacille de Parietti ressemble à celui de Charrin et Roger par sa morphologie après cultures, mais il en diffère par les résultats de l'inoculation aux animaux. Nous ne trouvons pour aucun de ces microbes, ni pour ceux de Solles et de Cornil, des éléments suffisants de différenciation ou d'identification, et il nous sera impossible de les faire entrer dans une classification. Pour le coccus de Toussaint, l'obscurité est grande. Arloing le fait entrer dans sa classification; nous croyons bien faire en imitant cet auteur.

Voici la classification que nous proposons :

Pseudo-tuberculeuses.	{	Coccienne de Toussaint.
		Zoogléique de Malassez et Vignal, Castro-Soffia, Eberth, Nocard et Masselin, Chantemesse, Grancher et Ledoux-Lebard, Leroy, Amrusch, Pfeiffer, Manfredi.
		Bacillaire de Charrin et Roger.
		Strepto-bacillaire de Dor.
		Bacillaire de Du Caza! et Vaillard, Hayem et Lesage, Legrain.
		Bacillaire de Courmont.
Non classées.	{	Bacillaire de Preiz et Guinard.
		Solles, Cornil et Toupet, Zagari, Parietti, Megnin et Mosny.

Tous les auteurs qui ont écrit sur les pseudo-tuberculeuses sont d'accord pour déclarer qu'une certaine obscurité règne sur ces faits. Cette obscurité doit fatalement retentir sur toute classification qui ne peut avoir actuellement qu'un caractère provisoire ; c'est l'opinion d'Arloing, dont la classification est en partie reproduite dans la nôtre.

Combien il serait plus commode de faire rentrer tous les cas de pseudo-tuberculeuses dans la pseudo-tuberculose zoogléique de Malassez et Vignal ! Malheureusement cela ne correspondrait pas à la réalité des faits, et c'est pour ces motifs qu'il vaut encore mieux adopter un classement, pour si insuffisant qu'il soit. « Il convient de ne pas trop diviser, a dit Charrin (1) ; il convient aussi de ne pas trop vouloir simplifier quand même. » Et le même auteur cite avec beaucoup d'à-propos cette phrase de Bacon : « La vérité naît plutôt de la division que de la confusion. » Ce sont là des raisons d'ordre extra-médical, mais elles n'en ont pas moins de valeur.

(1) Charrin, *Les maladies infectieuses* (in *Traité de médecine* de Charcot et Bouchard, t. I, p. 80.

CONCLUSIONS

Faut-il, après tout ce qui vient d'être dit, exclure définitivement toute hypothèse contraire ? Nous ne le pensons pas. En des questions si délicates, la plus grande réserve est de rigueur. Quelques faits, tels que le pléomorphisme de la bactéridie charbonneuse — exemple devenu classique —, les variations de la forme et de la fonction du coli-bacille, variations récemment observées par MM. Gabriel Roux et Rodet (de Lyon), sont là pour nous servir d'enseignement. A généraliser, peut-être un peu hâtivement, de pareils résultats, on pourrait se demander si zooglées, bâtonnets courts, microcoques, ne sont pas les formes diverses d'un même élément : le bacille tuberculeux. Cela n'est évidemment qu'une hypothèse, mais nous ne pouvions la passer sous silence. Nous pensons même qu'il est bon pour l'esprit d'avoir toujours pareille hypothèse devant les yeux, sans toutefois se laisser fasciner par elle.

Nous devons dire cela, afin d'expliquer que nous n'attachons pas une valeur absolue à nos conclusions. Elles n'ont et ne peuvent avoir qu'un caractère de probabilité actuelle ; au surplus, elles ne s'imposeront pas par leur nouveauté.

Cette étude nous apprend : 1° que le tubercule, ayant perdu sa spécificité, doit être considéré comme le produit de la réaction de nos cellules aux prises avec un agent vulnérant quelconque ; 2° que la tuberculose de Koch n'est pas la seule, et qu'il existe, en particulier, d'autres tuberculoses microbiennes. Tout cela a été dit et nous ne pouvons que le répé-

ter. Nous répéterons encore, avec d'autres, que toute classification des pseudo-tuberculoses ne peut avoir, à l'heure actuelle, qu'un caractère provisoire. Ce caractère provisoire est dû à l'obscurité qui plane sur le sujet. D'où provient donc cette obscurité? De diverses causes dont une, au moins nous arrêtera, ne fût-ce que pour l'éliminer.

La découverte de Koch simplifia les choses; mais il semble que la question ait été, à nouveau, compliquée par la découverte successive des autres microbes pseudo-tuberculeux. C'est presque accuser la bactériologie d'être la cause de cette confusion. On serait également tenté de croire que la bactériologie démolit de ses propres mains ce qu'elle a élevé.

Aucun de ces reproches ne vaut, et la bactériologie ne saurait être rendue responsable d'interprétations exagérées qui se dissimulent sous l'apparence de déductions logiques. Souvenons-nous qu'elle est une science récente, que les découvertes du temps présent nous font bien augurer de l'avenir.

Si nous osions esquisser la direction des recherches ultérieures, nous dirions volontiers que c'est par l'étude bactériologique qu'il faudra débiter. La lumière jetée par la recherche du microbe sur les cas de Du Cazal et Vaillard, Hayem et Lesage, nous l'indique clairement. Plus tard la clinique, mieux armée, reprendra ses droits.

Nous pensons que l'opinion ne sera complètement éclairée sur ces faits litigieux que par des recherches bactériologiques systématiques dans tous les cas de tuberculose, et surtout dans les formes anormales. Par recherches nous n'entendons pas seulement la coloration, mais aussi les cultures et surtout l'inoculation aux animaux. Ce sera, certes, un travail considérable; mais c'est le seul procédé qui permette d'accumuler rapidement les matériaux que, seul, jusqu'ici, le hasard s'est chargé de fournir.

De tous ces matériaux réunis que résultera-t-il ? Espérons qu'apparaîtra bientôt l'architecte méritoire qui, fouillant les détails et harmonisant l'ensemble, élèvera l'édifice sur le terrain que, modeste terrassier, nous aurons tenté d'aplanir et de débarrasser des ronces.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 20 juillet 1893.

Pour le Recteur,
L'inspecteur d'Académie délégué,
J. YON.

Vu et approuvé :

Montpellier, le 20 juillet 1893.

Le Doyen,
MAIRET.

TABLE DES MATIERES

	Pages
PRÉFACE.	v
CHAPITRE I. — INTRODUCTION. — DES PSEUDO-TUBERCULOSES EN GÉNÉRAL.	7
CHAPITRE II. — FAITS ET OBSERVATIONS DE TUBERCULOSES MI- CROBIENNES.	14
I. Généralités.	14
II. Exposé chronologique des faits. ...	16
CHAPITRE III. — DISCUSSION GÉNÉRALE.	81
I. Caractères des microorganismes..	81
II. Rapports de la tuberculose com- mune et des pseudo-tubercules.	92
III. Rapports des pseudo-tubercules microbiennes entre elles.	93
CONCLUSIONS.	97

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque !
